

仁明会精神医学研究 第19卷1号

Jinmeikai Journal of Psychiatry

Volume 19, Number 1, September 2021



Jinmeikai Research Institute for Mental Health

連載 森村茂樹伝 第7回 武庫川脳病院から兵庫医科大学



グラビア 1

図3 9号館研究棟が完成（昭和59年3月24日竣工式）



グラビア 2

図6 心温まる森村の式辞



グラビア 3

図7 卒業祝賀会（5号館屋上）



グラビア 4

図8 胴上げされ満面の笑み（宝塚ホテルで）



グラビア 5

図13 ドイツへ出発するその日
（芦屋の自宅門の前で、昭和54年10月10日）



グラビア6
図14 ザールランド大学医学部全景



グラビア7
図15 晩餐会でタキシード姿



グラビア8
図17 大学葬 (昭和54年12月20日)



グラビア9
図18 大学葬は第2グラウンドにテントを張って営まれた



グラビア10
図20 創立10周年記念に建立された胸像

仁明会精神医学研究 第19巻1号

Jinmeikai Journal of Psychiatry

Volume 19, Number 1, September 2021

巻頭言

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史 …… 1

特別寄稿

- [統合失調症治療の4条件—多職種協働への期待](#) 福岡大学 名誉教授 西園昌久 …… 2
- [統合失調症とは何か—眼球運動の解析から—](#) 医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院 小島卓也 …… 8
- [思い出すままに \(4\) —神戸大学時代 \(1994年6月—2005年3月\)](#)
神戸大学医学部、ブッククリニック 新福尚隆 …… 17

総説

- [アルツハイマー病に関連するタウ病変のプリオン様伝達について](#)
一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 三好功峰 …… 36
- [中枢神経系および全身性の疾患における大脳白質病変の臨床的意義.](#)
[Ⅲ. 大脳白質病変を呈する中枢神経系の感染症などについて](#)
医療法人桂信会 羽原病院、一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 江原嵩 他 …… 49
- [アルツハイマー病に対するモノクロナル抗体治療薬の開発](#)
一般財団法人仁明会 精神衛生研究所、大阪河崎リハビリテーション大学 武田雅俊 …… 61

症例報告

- [摂食制限型神経性やせ症の体重回復に茯苓飲が有効であった3症例について](#)
大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座 精神医学分野 田上真次 他 …… 75

原典紹介

- [ストリンドベルク \(August Strindberg\) 自伝 —精神病理学的人格分析— その3](#)
アルフレッド ストルヒ (Alfred Storch) 仁明会クリニック 武田敏伸 他 …… 81

研究報告

- [看護が行う臨床推論を精神科看護に活かす](#)
[～病的体験から独善的で拒絶の強い統合失調症患者の看護介入を通して～](#)
一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 大塚恒子 …… 101

連載

- [森村茂樹伝 第7回 武庫川脳病院から兵庫医科大学 大学あれこれ](#)
作家 兵庫医科大学非常勤講師 松本順司 …… 108

[仁明会精神医学研究・執筆規定](#) …… 127

[編集後記](#) …… 129

Jinmeikai Journal of Psychiatry
Volume 19, Number 1, September 2021

Forewords

Yasushi MORIMURA (President, Jinmeikai Foundation) 1

Special Article

[Four Processes in treatment of schizophrenia patients-Necessity of multiple professional co-working.](#)

Masahisa NISHIZONO, MD, PhD (Professor Emeritus of Fukuoka University) 2

[What is schizophrenia?: analysis of eye movements](#)

Takuya KOJIMA, MD, PhD (Ohmiya-kosei Hospital) 8

[Recollections No.4 -My experience at the KobeUniversity \(June 1994 -March 2005\)](#)

Naotaka SHINFUKU, M.D, Ph.D (Kobe University School of Medicine, Boocs Clinic Fukuoka) 17

Review Article

[Prion-like Transmission of Tau Pathology in Relation to Alzheimer's Disease](#)

Koho MIYOSHI, M.D., Ph.D. (Jinmeikai Research Institute for Mental Health) 36

[Clinical significance of cerebral white matter findings III. CNS Infections disease](#)

Takashi EBARA, MD, PhD (Habara Byouin, Jinmeikai Research Institute for Mental Health) et al. 49

[Development of monoclonal antibody therapy against Alzheimer's disease](#)

Masatoshi TAKEDA, MD, PhD (Jinmeikai Research Institute for Mental Health, Osaka Kawasaki

Rehabilitation University) 61

Case Report

[Three cases of restricting-type anorexia nervosa that were successfully treated with Bukuryo-in](#)

Shinji TAGAMI MD, PhD (Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine,

Osaka, Japan) et al. 75

Newly Translated Article

[Japanese Translation of "AUGUST STRINDBERG IM LICHTE SEINER SELBSTBIOGRAPHIE"](#)

Toshinobu TAKEDA, MD, PhD (Jinmeikai Clinic) et al. 81

Research Report

[Exploring clinical speculation in nursing](#)

[-Through a nursing case of a schizophrenia patient with self-righteous negativism-](#)

Tsuneko OSTUKA (Jinmeikai Research Institute for Mental Health) 101

[Series No.7. Biography of Prof.Dr.Med. Shigeki Morimura: From Mukogawa Hospital to Hyogo College](#)

[of Medicine](#)

Junji MATSUMOTO (Writer, Lecturer of Hyogo College of Medicine) 108

[Instructions for Authors](#) 127

[Editor's Note](#) 129

巻頭言

With COVID-19 時代の精神科医療

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史

With COVID-19 の時代となり人前ではマスク着用がマナーとなり、多人数が集まるイベントは無くなり、会議も WEB で行うのが当たり前になった。初めのうちは会議も移動しなくて参加するのも楽になった、無駄な宴会で色々気を遣う会話で疲れることも無くなった、面倒な人付き合いも減って楽になったなど、意外と過ごし易い世界かもしれないと思っていた。移動するストレス、対人緊張によるストレス、飲酒による身体的ストレスなどから解放され、ずいぶん楽に生きられるではないかと感じていた時期もあった。無駄な会議、無駄な人間関係、無駄な会食がなくなり、一種の断捨離を実行することができていた。しかし一年以上にわたってこの生活が続くと次第に物足りなさを感じるようになってきた。時々病院から離れて別の場所に行きそこで普段会わない方々と顔を合わせることも、一方では私自身の気分転換になっていたのかもしれないと気が付かされた。学会や講演会などに参加することは、久しぶりに会う仲間と旧交を温め、お互いの無事を確認し、懐かしいひとときを過ごす時間でもあった。改めて無駄が人生にとっていかに大切であるかを思い出させてくれた。

マスク社会は人の表情を隠してしまう。顔も知らない同級生や同僚などが大勢いるという異常性にも慣れてくるのだろうか。原理的イスラム教徒の女性が男性の前ではブルカやニカーブと呼ばれる伝統的な衣裳で顔を隠しているのに慣れてしまうように、我々もこの日常に慣れていくのが with COVID の世界なのだろうかと危惧も感じてしまう。もしこのような WEB 診療やマスク姿が日常の風景となっていくと、精神科診療にも変化が起きてくるのであろうか。表情や医者・患者間に存在する緊張感などといった、簡単には表現できない空気感などを感じることなく診察を進めるのがこれからの精神科診療になってくるのだろうか。

シンギュラリティーという言葉が流行し、AI が人間を超える日がすぐそこにきていると騒がれていた頃には、遠隔地におけるリモート診療は当たり前になり、もしかしたら精神療法でさえもロボット診療が可能になるのではないかと、という空想世界を思い描いていた。しかし実際にリモートによる時間を共有する機会を体験してみると、やはり人と人の触れ合いが無いところには、心の通った医療はできないのだと、当たり前のことを思い出すことになってしまった。訴えを何時間でも受容的に聞きつづけることはロボットにとって苦痛ではなかろう。孤独な方の心の慰みとして AI を活用する手段はあると思われるが、生身の人間を相手に話をする緊張感や相手に対する思いなど、患者が治療者に対して見せる転移感情まではロボットでは受け取れないと思う。

政府はこれを機会に遠隔地へのリモート診察をより広めようとしている。相手がロボットであるという世界はまだこれからであるとして、WEB を介した遠隔診療はすぐに始めることができる。通院が困難な方にとってはこれも一つの手段であると思うが、医者・患者間に存在する空気が感じられない今の WEB システムでは限界があるのだろう。積極的に精神科臨床の中に取り入れていくことはまだまだハードルもありそうだ。しかし一時的には今のシステムであっても、医療が届きにくい地域へのサービスとしては有効な時もあるだろう。仮想現実が更にリアルに表現できる世界が来る時には、もしかしたら精神科医療も WEB だけで行える日が来るのかもしれない。

特別寄稿

統合失調症治療の4条件—多職種協働への期待

福岡大学 名誉教授 西園昌久

Key words: 統合失調症の治療、転帰予後、多職種協働、チーム医療、コミュニティミーティング
 treatment of schizophrenia, prognosis, multi-professional cooperation, team service, community meeting

I. 統合失調症の治療について学んだ2つの体験

筆者は、1954年に九州大学医学部神経精神医学教室に入局し、精神科医としての訓練を受けたのであるが、その一両年後からクロールプロマジンに始まる抗精神病薬療法が導入され、その後、相次ぐ向精神薬の開発で精神科の治療環境は一変した。それには、精神衛生法(現在は精神保健法)の制定(1950)とその後の改定、国民健康保険法の制定(1961)といった条件も加わったのであるが、精神科病院の中の鍵のない開放病棟の出現、外来通院患者の増加、精神科デイケアの出現、更に、精神科クリニックの開設・急増さえ可能にした。

しかし、現実的には、一旦は症状が寛解し、退院した患者の再入院が少ないことから統合失調症患者の治療後の転帰の追跡調査²⁾を行ったことがある。具体的には、九州大学病院精神科で、統合失調症(当時は精神分裂病)の診断のもと入院治療を受けて退院し、2年以上経った患者のうち、福岡県、佐賀県、山口県(1部)在住者を対象に、共同研究者2名1組になって自宅訪問をして、患者本人ならびに家族(両親)に面接を求め、所定の調査表に基づいて事実の確認を行った。この家庭訪問調査は、予め連絡し同意を得た上で実施された。その結果を要約すれば、表1に示す通りである。

表1 退院後2年間通院を続けた者としなかった者の退院後2年以降の再入院

	再入院なし	再入院あり
退院後2年間は外来通院	14例 (87,5%)	2例 (12,5%)
外来通院しなくても退院後2年間は再入院しなかったもの	23例 (56,1%)	18例 (43,9%)

退院後、2年以上経過した時点で、「満足すべき適応」「おおよその適応」合わせると、ほぼ半数。「現在入院中」ほぼ40%。更に、「退院後、2年間通院治療の有無とその後の再入院の有無」は、「再入院率」が10%強対40%強で、通院治療継続の必要性が明らかであった。この「統合失調症の治療後の転帰に関する調査研究」は、すでに50年も以前のものである。当時、統合失調症の治療は薬物療法単独であった。この追跡調査の結果から、統合失調症の薬物療法は不可欠であるが、その効果の持続性に欠けるところがあり、継続診療の重要性とともに、パーソナリティの社会生活適応性を向上させるには薬物療法以外の治療的体験が必要なことが示唆された。また、この追跡調査で家庭訪問することは、あらかじめ、郵便で同意を得て実施したのであるが、実際に家庭訪問した際に体験した「私どもを迎える態度」はいろいろであった。多くは、私どもの訪問を“受け入れ、相談の機会にと望む家族”であったが、中には、“家族内分裂”“あらためて拒絶する家族”の違いがあった。後の2者は、調査のため家にまで訪問した私どもへの態度のみならず、日頃の家族内力動の不安定性を示唆することも考えられ、統合失調症患者の治療にあたって留意すべきことに思われた。この「統合失

Four Processes in treatment of schizophrenia patients-
 Necessity of multiple professional co-working.
 Professor Emeritus of Fukuoka University
 Masahisa NISHIZONO, MD, PhD

調症患者の転帰の追跡調査」から、薬物療法の効果とその限界を学ぶことができた。

統合失調症患者の治療についての今ひとつの大きな体験は、1964年の秋、ロンドンで開催された国際精神療学会に出席した際、サテライトとして実施された Dingleton 病院訪問で見学した「コミュニティミーティング」である。Dingleton 病院はエディンバラ郊外にある世界で初めて精神病院の「開放管理」行った所である。ロンドンでの学会は、A. Freud, M. Balint など精神分析学者の大物が出演する実質は「精神分析」学会であったが、そのサテライトツアーとして、参加者はロンドンからエディンバラまで夜行列車で移動し、その郊外にある精神分析療法とは無関係の精神病院を見学するという並外れた発想に驚いて参加したのであるが、全く予想外の体験が待っていた。私どもは、後にヨーロッパ諸国やアメリカ合衆国で「コミュニティミーティング」として受け入れられ、取り入れられて発展している新しい多職種協働の原点を見ることができた。私どもは、マジックミラーを隔てて、奥の部屋で行われている 20 人ばかりの患者と 10 人足らずの各職種の治療スタッフが中央に位置した精神科医を取り囲んで話し合いをしているのを見ることができた。精神科医は司会者で進行役を務め、あまり多くの発言はしなかった。その会合は 1 時間ばかりだった。その会合が終わり、患者たちが退室すると、そこに残った全スタッフによる会合が始まった。先程の「コミュニティミーティング」でのそれぞれの患者の発言について、スタッフの間で意見が飛び交う。この段階になると、それまでは参加者の発言を促し、聞き役に徹していた司会の精神科医は、それぞれの参加者の発言内容をもとに、個々の患者の問題や病棟全体の問題を整理し、関係のあるスタッフに解決策を提示、あるいは指示した。また、問題をめぐって自由な雰囲気の中で討論が続き結論が導かれた。

マジックミラー越しに、その会合を視聴した私はこれまでわが国の精神医学で教わることも見ることも全くない精神科治療が目の前で行われてい

るのに衝撃をうけた。その病院の世界に先駆けての開放管理は、ただ、病棟の鍵を外すことだけでなく、患者たちの主体性を重んじながら、精神症状のみならず、全生活に対して必要な支援をするというチーム医療が展開される前提があることに気づかされた。

これら統合失調症患者の治療について学んだ 2 つの体験は統合失調症患者の治療を考える際の指針となった。すなわち、適切な薬物療法は不可欠であるが、それだけでは成功しない。適切な心理・社会的治療体験が必要と考えるに至った。

II. 統合失調症からの回復、4 つの関門と仲間体験の重要性

これまでの私どもの統合失調症患者の治療経験から、統合失調症からの回復には 4 つの関門があると考えられる³⁾。それは、以下に記載する通りである。

1) 陽性症状などの精神症状の改善

幻聴、妄想、興奮などの陽性症状に対しては抗精神病薬が使用され、その効果が期待されるが、同時に、精神的命綱とも言うべきコミュニケーション能力の復活に心がけること。それには、

- ①暖かい態度での視線の接触と「名前」を呼んでの挨拶と問いかけ——「私とあなた(君)という 2 人称関係ムードの賦活を目指す。
- ②抗精神病薬の使用は不可欠だが、過量の使用はその後の服薬アドヒアランスに悪影響をあたえる。

2) 急性症状消退後の疲弊への対応

暖かい態度での接触、「包み込む」看護、陶芸などの「手で感じる」作業療法、そして SST への導入。

3) 認知機能障害に対する薬物療法と心理社会的アプローチ

統合失調症、殊にその再発を繰り返し、慢性化した場合、注意力、記憶の障害、無関心、コミュニケーション能力の障害が生じやすい。

これら認知機能障害には、第2世代の抗精神病薬の効果に期待するとともに、SSTなど心理・社会的治療を併用して具体的に対人適応や日常生活技能の回復を図ることが期待される。

4) “病”の受容

殊に効果が期待されるのは、SSTセッション、あるいはコミュニティミーティングでの療養仲間との学習体験である。良い仲間体験は疾病否認からの解放を促し、希望の再生、獲得をもたらす。統合失調症患者の治療における患者仲間体験は極めて重要である。先に記載したDingleton病院に始まった“コミュニティミーティング”にしても、SSTにしても、複数の治療者も介在した仲間体験であるが、そのような治療関係者の支持があっはじめて、統合失調症患者の仲間づくりは出来るものである。アメリカ精神医学会¹⁾が会員に毎朝メールで送ってくるHEADLINEと称するニュースのなかに、患者仲間の関係の重要性についての次のような報告があった。

“仲間に支援された自己管理は精神保健危機を体験した人々の再入院率を減少させる。

仲間の支援を有する218名の精神障害者と220名対照群の比較から。”—Lancet, 2018, 8月号より引用。アメリカ精神医学会 HEADLINE, 8月3日、2018

Ⅲ. 福岡大学精神科で行ったこと

前記の「統合失調症の転帰についての追跡調査研究」を行った直後、1973年、私は新しく医学部が開設された福岡大学に転出した。

その際、上記の「転帰の追跡調査」の結果に鑑み、多職種協働体制を作りたいと考え、幸い大学当局の理解も得られて、規定の精神科医、看護師のほか、臨床心理士ならびに、作業療法士の定員化が実現した。数年遅れて、臨床体育士という新しいポストの新設もすることができた。これらの人材の協力を得て、多職種協働の精神科医療の発展を模索した。その具体的活動の1つとして、当時の厚生

省認可の「精神科デイケア」を開設することができた。臨床体育士の活動については、最近、他誌に「精神科スポーツ療法の勧め⁴⁾」と題して報告したが、自閉的で、SSTや作業療法など集団活動に導入することに抵抗のある患者も、スポーツ、ことにピンポンゲームに導入することに成功すると、発病以来の自負心の傷つきが癒されSSTや作業療法などの集団活動にも関心を示し始めるようになるのが認められた。

やがて、私どもの精神科デイケアは、当時の厚生省の精神科デイケア施設認可を得ることができた。大学病院精神科にデイケア施設を設けることは、患者の社会復帰実現のみならず、卒前、卒後の医学教育にも有益であることを実感する。将来、他科医師にすすむ学生も実習で、デイケア施設で社会復帰実現のため努力している患者たちと一緒に過ごす体験は、将来の医師として、精神障害者理解に極めて有益であると思える。また、大学病院精神科に精神科デイケアが開設され、活動していることは、同地域の精神科病院の社会復帰活動にも良い刺激となる可能性がある。私どもの場合、福岡大学精神科に、厚生省認可のデイケアが開設された後、福岡県下のいくつもの精神科病院に厚生省認可の精神科デイケアが開設された。そして、精神科デイケアの適切なあり方を共同学習・研究する目的で、「福岡県精神科デイケア研究協議会」が結成され、年3回の研究会、機関誌の出版を行っている。筆者が定年退職した後も、後継の西村良二教授、そして、現在の川寄弘詔教授によって継承発展し、近く100回記念会が予定されている。同研究協議会の活動内容は、まさしく、「多職種協働」である。

Ⅳ. コミュニティミーティング

先に記載したDingleton病院の精神科医を座長として、患者集団と複数の職種のスタッフが一堂に会して、治療上の事や療養中の出来事や課題について話し合い、理解とそれぞれの解決策を考えるのは「コミュニティミーティング」と呼ばれ、その後、ヨーロッパ諸国やアメリカ合衆国、さらには、

わが国の1部の精神科病院に取り入れられ、実施されていることは先に記載した。福岡大学病院精神科では、病棟、デイケア施設、さらには、その後開設された患者家族会主催の「共同作業所」でも日常活動の1つとして実施されている。

以下に、筆者が福岡大学在任中、病棟ならびにデイケアで行われていたコミュニティミーティングについて報告したい。

a, コミュニティミーティングの目的と成果

- 1) 病気の理解・適切な療養態度の学習。
- 2) 患者本人の関心、意見の率直な表現
- 3) それぞれの参加者の持つ問題の明確化—仲間あるいは医療スタッフの発言内容から、それまでの自分の「否認」について気づきが生じる。
- 4) 人との関わりの動機づけ—積極的発言の始まり。「僕と君」「私とあなた」—2人称関係の体験。
- 5) やがて、それぞれの参加者の持つ現実的課題についての発言が増えてくる。
- 6) ある参加者個人の発言が集団によって受容され、助言も加わり是認される。
- 7) SST やその他の集団治療活動への参加動機が高まる。
- 8) 参加している治療スタッフにとっても職業同一性感覚が体験され強化される。

b, コミュニティミーティングの方法

- 1) 週1回、または2回
- 2) 時間を決める(45—60分)
- 3) 患者の参加者：原則は同一病棟内に入院している患者、あるいはデイケア施設、共同作業所の患者、それぞれの集団で実施。
- 4) 治療スタッフの参加は各職種。司会者は原則として、チーム医療リーダーの精神科医。

c, コミュニティミーティングで何が語られるか

はじめて参加した人は自己紹介。療養上の体験、工夫、課題。主治医との関係、薬のこと。病棟内生活、治療活動(SST, 作業療法、スポーツ療法など)と自己評価、治療スタッフへの希望。入院前の日常生活—対人関係、具体的には、家族との関係、職場との関係。将来の希望、課題と不安(再発、薬、

就・復職、結婚など)。

作業療法、あるいはスポーツ療法など物づくり、あるいは物を介して対人関係活動の進んでいるところはコミュニティミーティングもやりやすいと思われる。

d, コミュニティミーティングで得られるもの

- 1) 療養上の必要、かつ有益な知識—治療スタッフのみならず、療養仲間の経験や意見を聞いて本人なりに理解し獲得。
 - 2) 深い孤独感、あるいは自己喪失感から脱出、希望の再生。
 - 3) 療養への取り組みの積極的化—治療同盟の強化。
 - 4) 対人関係の改善—“関わり欲”の賦活
 - 5) その結果、より現実的、活動的に療養生活に取り組むことが期待される。
 - 6) 治療スタッフも患者の不安、悩み、希望、更には患者たちがコミュニティミーティングで体験していることを知ることができる。更に、治療スタッフ間の共通理解が深化されることが期待される。
- コミュニティミーティングは、不幸にして精神障害を患った患者集団とその治療に関わっている精神科医を中心とした各職種スタッフとの療養生活に関する会合であるが、何よりも症状による苦痛とともに、孤独、無力感、希望の断絶、しばしばその否認といった状態から救出し、より合理的な療養の態度を見出す体験の場を提供することにある。

福岡大学在任中、先述したように精神科デイケアが開設されたが、通所者の家族会も組織されていた。筆者が同大学を定年退職する時、家族会の代表から、精神科デイケアをなお、退所できない人たちの治療的処遇のことについて、私の意見を求められた。ちょうどその頃、精神障害者の社会復帰を目的とした「共同作業所」制度が発足した時だった。家族会は私の助言に基づいて、福岡市に「共同作業所開設」を申請し、受理され、家族会立の共同作業所がオープンした。精神科デイケア施設から希望者が移動した。開所後、数年経った折、筆者が共同作業所を訪ねて、通所者の皆さんと会合を持つたことがあった。皆さんの多くは、私と旧

知の人たちであった。この会合をもひとつのコミュニティミーティングと言ってよいであろう。その折に、皆さんから筆者に尋ねられた質問、発言を羅列すると次の通りであった。

- (1) 社会は一度、精神障害を患った自分たちを受け入れるだろうか。
- (2) この共同作業所に来ているが、社会復帰できる見通しはあるだろうか。
- (3) 2年後に、ある資格を取って働きたいが雇ってくれる会社はあるだろうか。
- (4) 自分の性格が原因で病気になったのであろうか。
- (5) 再発を防ぐにはどうしたらよいのか。
- (6) 体がつらい時はどうしたらよいか。
- (7) 新しい薬について主治医は勉強しているだろうか。
- (8) 主治医に“とらわれないように”と言われたが、どうしたら自由になれるか。
- (9) スポーツは精神障害に何故、良いのか
- (10) 人生の究極の目的は何か。

これらの筆者へのいろいろの質問は長い療養生活に耐えながら、決して自分の人生を諦めてはいない健全さを感じられる。それを引き出し、支えている治療関係者の役割もさることながら、デイケア施設、そして共同作業所で長い年月を支えあった療養仲間の存在があつてのことであろう。統合失調症患者の治療は抗精神病薬の開発の引き続く進歩で大いに改善したが、薬物療法のみでは完結しないのである。

V. 統合失調症患者の治療における多職種協働医療（チーム医療）への期待と必然性

現在、にわかに多職種協働—チーム医療の必要性が言われているが、一般的に見て円滑になされているとは言い難い。そこで、わが国の精神科医療における多職種導入の歴史とその背景を概観してみよう。

a, 筆者が九州大学精神科に入局した頃(1954)

わが国では、1921年に精神病院法が制定された

が、実際にはなかなか開設は進まなかった。1931年の時点で、精神病院病床数は西洋諸国に比較して、10分の1。1950年精神衛生法(現在、精神保健福祉法)制定。

当時、大学病院精神科入院患者は精神分裂病(統合失調症)、躁鬱病(気分障害)、進行麻痺の3疾患が殆どであった。外来通院患者が急速に増加していた。その多くは、さまざまな病型の神経症だった。治療スタッフは精神科医と看護職のみで、看護職の職務は、1)医師の指示を忠実に実行すること。2)自殺ならびに事故防止に努めること。この2つが主なものであった。従って、筆者が入院患者に精神分析療法を導入し、行動化を起こした患者への対応に、看護職は戸惑い、こぞって精神分析療法の導入に疑問を表明する事件も経験した。筆者が患者の看護ケアのなかに、精神分析的理解が有効であることを開示することに努めたことで、看護職は本来の期待される主体性を発揮し始めた。筆者のチーム医療の原体験である。

b, 国民健康保険法制定(1961)とライシャワー大使刺傷事件による法改正(1965)の影響としての精神病院の急増

ライシャワー大使が精神障害者に刺傷されるといふ国際的事件は、当時の為政者に精神障害者を施設に収容するという方向性をとらせることになった。従って、精神医学という学問とその技術の裏付けが充分という保証があるとは言えない精神病院が急増した。それは、やがて国の内外から厳しく批判される精神病院の不祥事件を起こすことになった。

C, 宇都宮病院事件等の人権問題と法改正(1967)

当時のわが国の精神病院の状況は国の内外から厳しく批判された。その結果、入院医療中心の治療体制から地域におけるケアを中心とする体制へと政策転換が行われた。その具体的政策として精神科デイケア施設の保険点数化(1974)が行われた。それに伴い、作業療法士の導入(1974)が行われた。ここに、従来の医学モデルを超える精神科多職種協働(チーム医療)の政策が始まった。

d, 更に、精神障害者の社会復帰—地域におけるケアを促進するために、精神保健福祉士が誕生した(2008)

e, 国連の「障害者居宅条約」をわが国会が批准したのに伴い、政策改善の閣議決定(2010)。厚生労働省は「入院から地域への移行」政策への政策転換が行った。その機会に、長年、懸案だった臨床心理士の精神科医療への公式参入が行われた。

こうして、わが国でも精神科医療において、多職種協働—チーム医療が制度として発足したのである。チームができれば、その活動目的を成功させるためにチームワークが必要である。リーダーとしての精神科医にはその指導力が問われるのである。それを習得するのも精神科専門医教育の重要な課題であろう。後に、慈恵医大精神科教授になられた牛島定信さんが、若い頃、ロンドンに留学しておられたが、偶々、筆者が学会出席で同地を訪れた際に、ロンドン郊外にある Dr T.MAIN が院長をしている CASSEL 病院を見学することを提案された。Dr Main とは、それまでに国際精神分析協会の学会でお会いし、旧知の人なので、よろこんで訪ねることにした。訪問して Dr Main とは再会を喜びあい、貴重な話を聞くことができたが、驚く体験もあった。午前 10 時になると、保安要員を残して同病院の全職員が一堂に集まり、立ちながら、ティタイムを皆と楽しむのである。特別の催しがあるわけではない。つまり、コミュニケーションを楽しむのである。Dr Main の業績として、「治療共同体」という概念があるが、職種の別を超えたスタッフのコミュニケーションの実践がなされていることに驚いた体験であった。良いチーム医療を成り立たせるには、それ相応の配慮と努力が必要なこと教えられた。

VI. 結び。統合失調症治療に必要な 4 条件

- 1) 適切な薬物療法と心理教育
- 2) 社会生活技能の障害に対する生活療法
- 3) 発病のため、生じている自己喪失感から救出するための精神療法。

- 4) 家族機能、社会的支持の回復による社会的不利益の改善

文献

- 1) AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION ; HEADLINE Aust 3 2018
- 2) 村田豊久・西園昌久；精神分裂病の予後に関する研究. 精神経誌, 75 ; 607—644, 1973
- 3) 西園昌久；統合失調症からの回復 4 つの関門. 第 2 巻 1 - 19, 統合失調症、医薬ジャーナル社 2011
- 4) 西園昌久；精神科スポーツ療法の勧め. 九州神経精神医学. 65 ; 3・4, 154 ~ 158, 2919.

なお、本論文は第 14 回日本統合失調症学会(札幌, 2019, 4, 20,)の特別講演に若干の追加をしたものである。なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

特別寄稿

統合失調症とは何か—眼球運動の解析から—

医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院 小島卓也

This study aimed to analyze the eye movements of patients with schizophrenia for characterizing schizophrenia. Eye movements are primarily considered indicators reflecting the active attitudes or subjectivity. In this study, geometric figures were presented to the participants, who were instructed to freely look at them. The movement of the eye fixation points was measured using an eye mark recorder. Compared to healthy controls, patients with schizophrenia showed fewer movements of eye fixation points, longer duration of eye fixation, and shorter eye scanning length. The patients poorly reproduced the figures. To make the patients look at the figures carefully, a set of a target and a slightly different figure were prepared. These figures were presented to the participants who were instructed to compare the figures and identify the differences (recognition task). They were asked, "Are there any other differences?" (confirmatory task). In the confirmatory task, the healthy controls exhibited the most vigorous movement of eye fixation points, and the difference in the movements between the healthy controls and patients with schizophrenia was the greatest. The movement of the eye fixation points in this task was termed as the responsive search score (RSS). When this score, the number of movements of eye fixation points in the confirmatory task, and the total eye scanning length in the memory task were used to distinguish patients with schizophrenia and individuals without schizophrenia, the use of these three indicators allowed identification of patients with schizophrenia with a sensitivity and specificity of 83% and 92%, respectively. This finding, along with the results of other studies, indicates that RSS is a characteristic indicator of schizophrenia. In addition, studies on siblings and parents of patients with schizophrenia revealed that RSS reflected the predisposition to schizophrenia. Furthermore, in another task, the participants were asked to press the button when they identified the differences (button-pressing task). These results revealed RSS was found to be the best indicator of subjectivity. When the evaluation scores for the first and second reproduced figures were compared, the scores were significantly improved, even in patients with schizophrenia. This improvement suggested that the participants obtained clues necessary for the reproduction of figures through the recognition task, the confirmatory task, etc. Although they were unable to find clues by themselves and failed in the tasks owing to the disorder of subjectivity, they were able to perform the tasks using the clues provided. Our results support subjectivity as a fundamental disorder of schizophrenia.

Key words: 探索眼球運動、統合失調症、主体性の障害、手掛かりの利用、リハビリテーション

exploratory eye movement, schizophrenia, subjectivity disorder, utilization of the clues provided, rehabilitation

What is schizophrenia?: analysis of eye movements
Takuya KOJIMA, MD, PhD
Ohmiya-kosei Hospital
1Katayanagi Minuma-ku Saitama-shi, Saitama-ken, Japan

I. はじめに

統合失調症は謎に包まれた精神疾患である。臨床類型であって疾患ではないという考えがあるがここでは疾患と記す。通常の世界ではあり得ない幻聴や妄想を示したり、奇妙な行動をしたり、閉じこもったりしてなかなか理解しにくい。基本障害は何か。本態は何かということは分かっていない。精神医学の中で統合失調症概念の歴史をみると、クレペリン(Kraepelin, E) (1896)¹⁷⁾は、経過、予後を考慮して、それまで報告されていた破瓜病(Hecker, E⁶⁾、緊張病(Kahlbaum, K⁸⁾)に妄想痴呆を加え、これらをまとめて早発性痴呆という概念を呈示した。一方、ブロイラー (Bleuler, E³⁾) (1911)は、早発性痴呆に対して、心理学的(精神病理学的)特徴を調べ Schizophrenie という名称を与え、基本症状として連合弛緩、感情鈍麻、自閉症、両価性を取り上げ、幻覚や妄想は副次症状と考えた。二人の傑出した精神科医の考え方が基本になり、シュナイダー (Schneider, K²⁴⁾)の一級症状についての考え方も加わって、近年になり DSM²⁾、ICD²¹⁾などの国際診断基準の中に取り入れられ広く使われるようになった。これらは精神症状による診断基準で多くの精神科医の診断が一致するという点に重点が置かれ、信頼性は保たれているが、実態は何かという妥当性は検証されていない。このような疾患に対するアプローチとして様々な方法が試みられてきた。精神病理学的方法、生理学的方法、生化学・薬理学的方法、遺伝学的方法などである。生物学的方法としては、生化学・薬理学的方法から抗精神病薬の開発と臨床応用がある。これらは急性期の幻覚妄想状態の治療に大きな進歩をもたらし、再燃を防ぐ維持療法にも威力を発揮している。これらの薬剤の作用機序からドーパミン過剰仮説、グルタミン酸仮説等が示されてきたが統合失調症による現象の一部は説明できても、全体を説明できるものではない。遺伝学的研究は分子遺伝学的方法が進歩して多数の関連遺伝子が発見されているが個々の遺伝子の浸透率は小さく、遺伝形式はポリジーンと考えられ⁵⁾、新しいアプ

ローチが模索されているところである。このような中で生理学的な方法のひとつである脳画像解析の研究が大きく進歩した。その結果、統合失調症は脳の発達の障害で、前頭葉、側頭葉、視床等の中枢神経回路の障害があり、これらは遺伝学的にも関連していることが分かってきた⁷⁾。これらの研究結果が、現在統合失調症を理解する上で重要な位置を占めるものと考えられる。一方でもう少し臨床に密着して統合失調症の特徴を抽出している指標はないかと考えたとき、眼球運動の研究に行き着く。様々な眼球運動の研究³¹⁾があるが、筆者らは図を呈示している際の注視点の動き(眼球運動)の研究を長年行ってきた。最近になってまとめて、和文¹⁴⁾と英文¹⁵⁾で発表したのものでそれらの報告を中心に解説したい。

II. 注視点の動き(眼球運動)の特徴

ヒトは環境の中で生きている。大昔のことを考えれば、他の動物による脅威、自然の脅威、他の部族からの脅威など、環境との接点で常に身の危険を感じ、死におびえ、警戒して生きてきた。このような状況で視覚と聴覚が危険を察知する強力な道具であった。特に視覚は環境と対峙する中で警戒活動に最も積極的に使われていたと考えられる。ナイサー²¹⁾は視覚に関して、注視点の動きは目の前の対象物に対して受け身的に働いて知覚しているのではなく、対象物に対して予想、期待など積極的な構え(図式)に基づき対象を探索し、得られた情報から図式を修正してまた方向づけをして探索し情報を抽出して図式を修正する。このような循環の中で知覚が行われると述べた。この中で探索行動は眼球運動が担っている。眼球運動を調べることにより図式すなわち対象に対する積極的な姿勢、態度、言い換えれば主体性を調べることができる。また、生理学的、解剖学的に見ても対象物をはっきり見るためにはその像を網膜の中心窩という視細胞が集まる小さな箇所には結ばせなければならない。そのために眼球運動がおこる。眼球運動は被験者が対象物を見ようとする意志や

意図と関連している。このように注視点の動き、眼球運動は被験者の環境に対する積極的姿勢や主体性を反映する極めて特徴のある指標ということがいえる。

Ⅲ. 眼球運動研究の始まり

筆者が東京医科歯科大学の神経精神医学教室に入局したのは昭和41年であった。教室は精神病理学の大家である島崎敏樹教授が主宰していた。教室には精神病理学、生理学、生化学・薬理学の3つのグループがあって切磋琢磨していた。筆者は生理グループに入り臨床・研究を開始した。統合失調症について客観的な方法で特徴を把握する方法はないかと日夜考えていた。ある日NHKのテレビで、自動車の運転免許を取りたての人とベテランの人の注視点の動きが放映された。「これだ！これは使える！」と思い、早速NHKに連絡して砧の研究所を紹介してもらい注視点記録装置について聞いた。原理は単純で、ビデオカメラなどあれば手造りで作れそうであった。そこで先輩に相談したところ、島崎教授が患者の行動観察用に購入したビデオカメラ装置一式があるはずだということを知り、早速倉庫から探し出して手作りの注視点記録装置を作成し研究を開始した。健常者の注視点は幅広く動いているのに対し、統合失調症患者の注視点は一か所に限局する傾向のあることが分かり、共同研究者の守屋らが *Folia Psychiatrica Neurologica*¹⁹⁾ に投稿した。その後、市販のアイカメラを購入していただき新たな研究が始まった。

Ⅳ. 統合失調症患者とその親の注視点

守屋¹⁹⁾は統合失調症患者とその親に横S字型の幾何学図形と城の前で王子と王女が戯れている絵図をみせた。初めは「自由に見てください」と指示して15秒間アイカメラによって注視点の動きを記録し、次に「後で描いてもらいますからよく見てください」と指示して記録した。対照は年齢と性をマッチさせた健常者について記録した。統合失調症患

者は健常者および親に比べて注視点の運動数が少なく、停留時間が長くバラツキ(変動係数)は大きく、移動距離が短かった。親の注視点は健常者と統合失調症患者の間に位置していた。「後で描いてもらいますからよく見てください」と指示した後の注視点の動きを見ると、健常者では、運動数は増加し、停留時間は減少し変動係数は小さく(リズムよく動く)、移動距離も増加し、再生図の評価点も高値を示した。これに対して統合失調症患者では注視点の動きに有意な変化は見られず、再生図の評価点は低かった。親の注視点では運動数は増加していたが他の指標では変化が見られず再生図の評価点は両者の中間に位置していた。これらの結果について、統合失調症患者の結果は親の結果からみて服薬している薬物の影響とは言えず、対象に対して積極的に関与する姿勢の障害を反映し、同時に統合失調症の素因を反映していると考えた。

Ⅴ. 反応的探索スコア

その後筆者らは統合失調症患者の再生図が拙劣であることに注目した。注視点が図の重要な部分に十分に停留していないためと考え、統合失調症患者に図の重要な部分をよく見るような条件を考えた。標的図と一部違った図を2枚作り、標的図との異同を質問することにした(再認課題)。そして最後に念を押して聞くこととした(念押し課題)^{10,11,12,25)}。検査手順は、「後で描いてもらいますからよく見てください」と指示して15秒間標的図を見せて(記銘課題)、その後呈示した図を消した後、図を再生してもらった(1回目の再生図)。その後、標的図と違う図を15秒間見せた後(図1¹⁶⁾)、目の前の図が標的図と同じか違うかを質問し、違うと答えた場合「どこが違いますか」と質問し、違う部位を答えてもらった後、「他に違いはありませんか」と念押しの質問をした(図2¹⁶⁾)。次に同じ図、さらにもう一枚の違う図をみせて同様の質問を行った。最後にもう一度標的図を見せたあとに2回目の再生図を描いてもらった。記銘課題、再認課題、念押し課題中の注視点の動きをアイカ

メラで記録した。統合失調症患者では再認課題中の注視点の動きが増加することを期待したが予想したほど増加せず、念押し課題時に健常者の注視点が顕著に増加することに気づいた。そしてわずかに増加する統合失調症患者との間で大きな差を認めた。スコアの計測は、図を7領域に分けて注視点が及んだ領域の数を2枚の図(突出部の位置が上方に移動した図、突出部が全くない図)について合計し、反応的探索スコアとした^{10,11)}。このようにして対人場面で被験者がどれだけ図をよく見ているかをスコアした。このスコアの発見が重要な意味をもっていた。

(初めの5秒間)

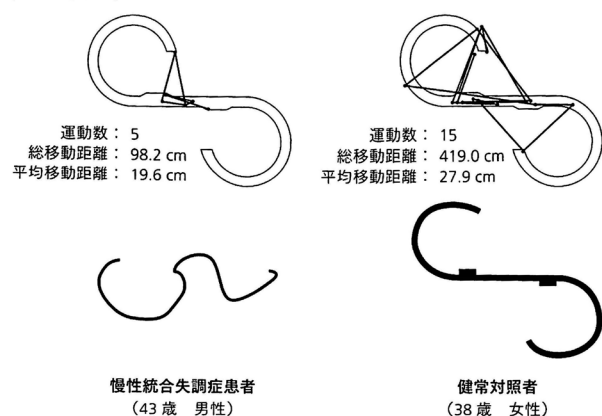


図1 記録課題時の注視点の動きと再生図

統合失調症患者では注視点の動きが少なく、動く範囲も狭く再生図は拙劣であった。精神医学¹⁶⁾より転載

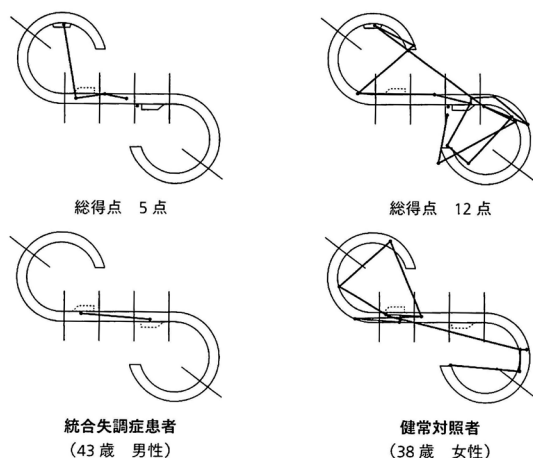


図2 念押し課題時の注視点の動き (反応的探索スコア)

統合失調症患者では注視点が及ぶ領域が少なく、健常者に比べてスコアが低かった。上の図は左の突出部が上に移動した図、下の図は2つの突出部がない図、注視点が1度、停留した領域の数を算定し、両図のスコアを合計した点が反応的探索スコアである(14点満点)。精神医学¹⁶⁾より転載

VI. 反応的探索スコアの特徴

反応的探索スコアにおいて、健常者と統合失調症患者の間でなぜ大きな差が得られたのかを考えてみる。統合失調症患者は様々な刺激に反応が乏しいので、健常者で最も反応が大きい条件を見つけたことによって両者の差が最大になったと考えた。標的図と一部違った図との異同を尋ねているが、①対人場面であること、②異同について答え終わっているところに再度念押しの質問がきて「まだ違いがあるのかと疑いつつ」「ありません」と答えている。すなわち対人場面で緊張が高まった中で「間違っではいけない」と感じる条件が加わって、緊迫した状況になっていると考えられる。通常の検査場面でモニターを前にしてボタンを押すなどの条件とは異なり、検者と被験者が向き合う対人場面でのやり取りであることが大きな特徴である。被験者は緊張した状況で積極的に、主体的に環境に適応しようとしているといえる。

さまざまな精神疾患について反応的探索スコア (Responsive Search Score: RSS) を調べたところ、気分障害患者、神経症患者、前頭葉障害患者、パーキンソン病患者、てんかん患者、覚せい剤中毒患者などではRSSは統合失調症患者のそれよりも有意に高値を示していた。これまで統合失調症患者と同程度のRSSを示す集団は見つかっていない²⁵⁾。WHOの共同研究を行う機会に恵まれ、世界6か国7施設のWHO協力センターで統合失調症、気分障害、健常者の探索眼球運動の研究を行った¹³⁾。記録課題時の運動数や移動距離は施設によって統合失調症患者と気分障害患者、健常者の間の有意差にバラつきがあったが、RSSについては全ての施設で統合失調症患者は気分障害患者と健常者よりも有意に低値を示し、気分障害患者と健常者の間で有意差がなかった(図3)。全施設で一致した結果が得られた。このことは文化や人種の影響を受けずに統合失調症のRSSが特徴的に低下していることを示していた。そこで本邦の8大学に協力をいただき多施設共同研究を行った²⁶⁾。統合失調症患者と気分障害患者、神経症患者、健常者の間において、記録課題時の運動数、移動距離と念押し課題時のRSS

を用いて判別分析を行った。変数選択で最初に選ばれたのがRSSで次に運動数が選ばれ2つの変数で判別式がつくられ、臨床診断された統合失調症の73.3%が統合失調症と診断され、非統合失調症の79.2%が非統合失調症と診断された。探索眼球運動で統合失調症と判定された群と非統合失調症と判定された群についてBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS)を用いて臨床症状を比較した。因子分析を行って検討したが、統合失調症判別群は非判別群に比べて有意に陰性症状を中心にした症状が重く、中核的な統合失調症を判別していることが分かった²⁷⁾。別な対象を用いて判別分析を行い同様の結果を得ている¹⁸⁾。その後、更に別な対象について反応的探索スコアに関する要素的指標、すなわち反応的探索スコア測定時の運動数、移動距離を変数に加え、記銘課題時の運動数、移動距離と合わせて5つの指標を変数として判別分析を行った⁴⁾。最初に選ばれたのは反応的探索スコア、次に反応的探索時の運動数、最後に記銘課題時の総移動距離であった。3つの指標で判別式が作られ分析を行ったところ、臨床診断された統合失調症の83%を統合失調症と判定し、非統合失調症の92%を非統合失調症と判定していた。3つの指標のうち2つが反応的探索スコア関係の指標であり、反応的探索スコアの条件が極めて重要であることが分かった。

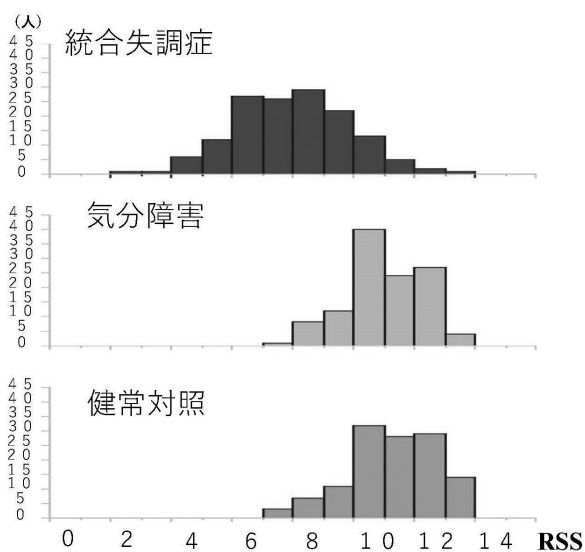


図3 反応的探索スコアの分布
統合失調症患者では低スコアに分布する例が多く、健常者、うつ病患者の分布とは異なっていた (WHO 共同研究)。

VII. 反応的探索スコアと統合失調症素因

守屋らの研究で図を見させている際の注視点の運動数、停留時間、移動距離が統合失調症患者だけでなく親においても健常者と異なっていたことからこれらの指標が素因を反映していると考えた。

Takahashiら²⁹⁾は統合失調症患者とその健康な同胞、および年齢をマッチさせた健常者の反応的探索スコア(RSS)および反応的探索時の運動数NEFRS(反応的探索スコア記録時の注視点の運動数)を比較したところ、統合失調症患者および同胞のRSS, およびNEFRSは健常者よりも有意に低値を示していた。また、統合失調症患者のRSSおよびNEFRSは同胞より有意に低い値を示していた。また、Takahashiら³⁰⁾はNEFRSを指標に統合失調症患者の連鎖解析を行い、22q11.2-q12.1で連鎖を認めた。22q11の領域は統合失調症で最も関心を持たれている領域の一つである。22q11.2欠失症候群患者は高い確率で統合失調症と診断されている。

また、屋良ら³²⁾は、気分障害患者の1親等以内に統合失調症患者がいる群、気分障害患者の1親等以内に気分障害患者がいる群、家族歴がない気分障害患者、健常者、統合失調症患者のRSSを調べたところ、家族歴に統合失調症患者がいる気分障害患者は、家族歴に気分障害患者がいる気分障害患者、家族歴に精神疾患をもたない気分障害患者、健常者よりも有意にRSSが低かった。また、統合失調症の家族歴を持たない2群の気分障害患者は健常者と差がなかった。一方、記銘課題時の運動数や移動距離はRSSほど明確な結果が得られなかった。これらの結果はRSSが注視点の他の指標よりも明確に統合失調症の素因を反映していることを示していた。

VIII. 手掛かりを与えることによって再生図は改善(1回目と2回目の再生図の比較)

1回目の再生図と再認課題と念押し課題を行った後の2回目の再生図の評価点を比較すると統合失調症患者の評価点は健常者と同様に有意に増加

し、より正確に描かれていた(改善しても健常者よりも有意に評価点は低い)¹⁵⁾(図4)。統合失調症患者の場合、様々な刺激に対して反応が乏しく、課題の結果が改善することは容易なことではない。眼球運動では目立った変化は認められず主体性の変化は認められない。それにもかかわらず改善したのはなぜであろうか。これは、標的図と一部異なった図を比較し、突出部の位置の違いを答えるという再認課題と念押し質問に答える課題を行うことが、2回目に図を再生する際に描画の手掛かりになったためではないかと考えた。Kashimara⁹⁾は統合失調症患者、前頭葉障害患者、健常者にWisconsin Card Sorting Test(WCST)を行わせた。前頭葉患者と統合失調症患者は健常者に比べてWCSTの結果は有意に低下していたが、やり方を教えると統合失調症患者はWCSTの結果が著明に改善したが、前頭葉障害患者では全く改善しなかった。彼はこの結果について、統合失調症では前頭葉機能障害があるのではなく、能動性などの障害があって課題ができないが、手掛かりを与えることによってそれを利用して結果が改善したと考察した。Alen¹⁾は統合失調症患者に記憶課題を与えると健常者に比して結果は低下したが、ヒントを与えると改善したことを報告した。Shagass²³⁾は追跡眼球運動検査で注意を喚起すると改善することを報告した。筆者ら²⁵⁾は追跡眼球運動の検査で統合失調症患者は拙劣な結果を示したが、「標的から目をそらさないように」と指示を与えると結果が著明に改善したこと、さらに標的の中に動物の絵を入れて鑑別するようにしたところ更に改善したことを報告した。これらの報告はいずれも同じ方向の現象を示しており、統合失調症には主体性の障害があって、自ら解決の手掛かりを見つけていけないが、低い主体性でも与えられた手掛かりを利用できると考えた。このことは統合失調症に主体性の障害が存在することを示唆している。この現象はあまり注目されていないが統合失調症の重要な特徴と考えられ、主体性の障害と与えられた手掛かりを利用できることはコイ

ンの裏表の関係にあると考えられる。さらにこの現象は統合失調症のリハビリテーションに役立つと考えられた。

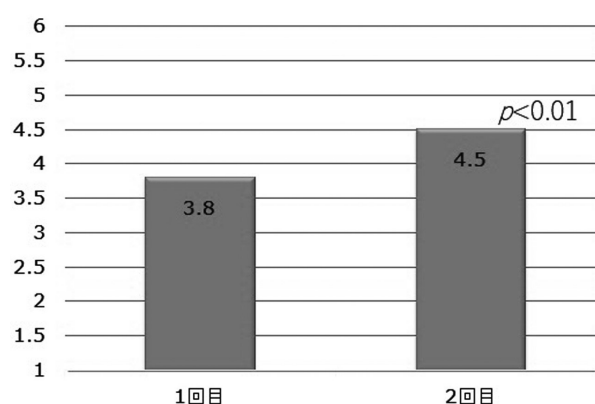


図4 統合失調症患者の1回目と2回目の再生図の評価点
1回目に比べて2回目の再生図が改善している

IX. 統合失調症の基本障害は何か

統合失調症患者に図を呈示した際の注視点の動きを様々な条件で調べてきた。いずれの条件でも統合失調症患者は動きが乏しいことがわかった。中でも対人場面で念押し課題を行うという緊張が高まった条件での結果が統合失調症患者と非統合失調症患者との間で最大になった(反応的探索スコア:RSS)。RSSの特徴を明らかにするためにボタン押し課題の実験を行った^{15,28)}。標的図と一部異なった図2枚と標的図を、違う図、標的図、違う図の順に提示し、標的図との異同が分かたらボタンを押してもらった。その後口頭で標的図と同じですか、違いますか、どこが違いますかと質問し、最後に念押し質問をした。そして注視点の測定は、ボタン押すまでの注視点の動き、ボタン押してからの注視点の動き(5秒間)、念押し質問の際の注視点の動き(反応的探索スコア)を測定した。ボタンを押すまでの注視点の動きでは、標的図と違う図の場合では健常者も統合失調症患者もすぐにボタンを押して注視点の動きに差はなかったが、同じ図の場合統合失調症は直ぐに同じと判定するが、健常者は時間をかけて判定し、注視点は有意に増加していた(再認のための探索スコアEffective Search Score:ESS)。またボタン押した

後も健常者ではよく見ていたが統合失調症患者では注視点の動きが乏しかった(再認後の探索スコア Postcognitive Search Score:PSS)。ESS の場合は、「同じような図だから詳しく見よう」という意図が働き、PSS の場合も「ボタンを押したが間違いないか確認しよう」という意思が働いていると考えられる。すなわちこれ等の注視点の動きは被験者の主体性を明確に表している。この後に続く反応的探索スコア(RSS)は前述したように主体性を反映していると考えられるがこれら3つスコアについて統合失調症患者で相関をとると、RSSはESSおよびPSSと相関していた。また、同じ5秒間のスコアなのでRSSとPSSを比較するとRSSが有意に高いことが分かった。これらからRSSが主体性を反映する最も強い指標であることがわかった。

以上をまとめると、統合失調症と非統合失調症の判別分析の結果などから①反応的探索スコアは統合失調症に特徴的な指標である。統合失調症の素因に関する研究から②統合失調症の遺伝的素因を反映する指標である。眼球運動そのものが主体性を反映するが③反応的探索スコアは主体性を最も強く反映する指標であることがわかった^{14,15,28)}。

①②③を考え合わせて、統合失調症に特徴的な反応的探索スコアが最も強く主体性を反映することから統合失調症の基本障害は主体性の障害であると結論した。

この主体性の障害は認知機能と言われている記憶、注意、遂行機能、処理速度などの基盤になるものであり、統合失調症に見られる多くの現象を一元的に説明することができる。

この結果は脳の形態および機能画像からの研究結果と共に統合失調症の統合的な理解に役立つものと考えられる。また、手掛かりを利用できることからリハビリテーションに役立つものと考えられた。

X. おわりに

筆者らの研究はかなり以前の研究であるが、これらの研究結果を総合することにより、多くの結果が意味するところが分かってきた。これまで主

体性を扱った研究はほとんどないが、筆者たちは、主体性を反映するという特徴をもつ、眼球運動を用いて挑戦し、統合失調症の基本障害が主体性の障害であるという結論に到達した。また、主体性を上げることやいわゆる認知機能を上げることは極めて困難を伴うが、手掛かりを与えると容易にそれを利用して課題がうまくできることがわかった。繰り返しになるが、主体性の障害と手掛かりを利用できる(易しくなるとできる)ことが統合失調症の特徴であると考えた。そして統合失調症のリハビリテーションの現場における工夫と我々の結果との関連性が分かってきた。今後研究結果の批判を受けながら臨床に還元していきたい。

なお、本論文に関して報告すべき利益相反はない。

文献

- 1) Aleman A, Hijman R, de Haan E, et al : Memory impairment in schizophrenia : a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156:1358-1366, 1999
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition American Psychiatric Publishing 2013
- 3) Bleuler E : Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien, in *Handbuch der Psychiatrie*, Herg von G. Aschaffenburg. Spezieller Teil 4 Abteilung. 1 Hälfte. Franz Deuticke, Leipzig-Wien, 1911
- 4) 福良洋一、田邊英一、屋良一夫、大久保博美、高橋栄、小島卓也：探索眼球運動を用いた統合失調症患者と非統合失調症患者の判別。日大医学雑誌 63 : 216 - 222, 2004
- 5) Gottesman I I : Schizophrenia Genesis The Origins of Madness W.H. Freeman and Company, New York 1991 (内沼幸雄、南光進一郎訳 分裂病の起源 日本評論社 1992)

-
- 6) Hecker E: Die Hebefrenie, Virchow' Anat. Und s Arch. F. Path. Und Phys.,52; 394-429, 1870/1871
- 7) Kahn Rene S :On the origin of schizophrenia. Am J Psychiatry 177: 291-297, 2020
- 8) Kahlbaum K: Die Katatonie oder das Spannungsirresein, Eine klinische Form psychischer Krankheit, A Hirshwald, Berlin, 1874
- 9) Kashima H, Handa T, Kato M, et al; Neuropsychological investigation on chronic schizophrenia- aspects of its frontal functions In:Cerebral, laterality and psychopathology (eds R.Takahashi, P.Florhenry, J.Gruzelier and S.Niwa) : pp147-155 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, New York,Oxford,1987.
- 10) Kojima T, Matsushima E, Iwama H et al Visual perception process in amphetamine psychotics and schizophrenics. Psychopharmacol Bull 22: 768-777 1986
- 11) KojimaT, Matsushima E, Ando K, Ando H, Sakurada M, Moriya H and Shimazono Y: Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients, Schizophrenia Bulletin 18: 85-94, 1992.
- 12) Kojima T, Matsushima E, Ando K: Eyes and the mind - Psychophysiological approach to psychiatric disorders through visual and ocular functions, Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo 2000
- 13) Kojima T, Matsushima E, Toru M, et al : Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia –A WHO multi-center study. Schizophr Res 52: 203-213, 2001
- 14) 小島卓也、松島英介：統合失調症の基本的障害の抽出—主体性の表れとしての眼球運動を用いて—。精神医学 61：551 – 560, 2019
- 15) Kojima T, Suwa H, Takahashi S, Suzuki M, Sakurada M, Mori K, Matsushima E. :Subjectivity disorder as the fundamental disorder in schizophrenia: Analysis of exploratory eye movements. Psychiatry and Clinical Neurosciences 73:714-715, 2019
- 16) 私のクリニカル・パール 統合失調症について。精神医学 63：689 – 695, 2021
- 17) Kraepelin E : Kompendium der Psychiatrie A. Abel, Leibzig, 5 Aufl, 1896
- 18) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S, et al: Possibility as a discriminator for schizophrenia. Journal of Psychiatry Research 32:289-295, 1998
- 19) Moriya H, Ando K, Kojima T and Shimazono Y : Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia, Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica 26:189-199, 1972
- 20) 守屋裕文、：注視点記録装置を用いた慢性分裂病患者とその家族の開眼時眼球運動の研究。精神経誌 81：523 – 558、1979
- 21) Neisser U: Cognition and Reality, Freeman 1976
- 22) Sartorius N (Division of Mental Health, World Health Organization) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research, WHO Geneva 1993
- 23) Shagass C, Roemer R.A, Amadeorch M: Eye tracking performance and engagement of attention. Arch. Gen. Psychiat. 33:12 1976
- 24) Schneider K: Klinische Psychopathologie G. Thieme, Stuttgart, 1950, 9 Aufl., 1971
- 25) 島藺安雄監修、安藤勝己、安藤晴延、小島卓也編集 眼とこころ—眼球運動による精神疾患へのアプローチ— 創造出版、1991
- 26) Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, et
-

- al :Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: A large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259: 186-194, 2009
- 27) Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, et al : Relationship between exploratory eye movement dysfunction and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 66:187-194, 2012
- 28) 諏訪 浩、松島英介、小島卓也 他: アイマーク・レコーダーを用いた精神分裂病患者の視覚性認知障害に関する研究—再認課題に識別時間を取り入れて—。精神医学 33 : 697 - 704、1991
- 29) Takahashi S, Ohtsuki T, Yu SY, et al : Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 123: 27-32, 2003
- 30) Takahashi S, Tanabe E, Yara K, et al : Impairment of the exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*; 62: 487-493, 2008
- 31) Wolf A, Ueda K, Hirano Y, Recent updates of eye movement abnormalities in patients with schizophrenia: A scoping review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.13188/full>
- 32) 屋良一夫、高橋栄、田辺英一他 : 気分障害患者における精神分裂病素因の抽出—探索眼球運動を用いて—。日大医学雑誌 58 (10) : 499 - 508、1999

特別寄稿

思い出すままに(4)―神戸大学時代(1994年6月―2005年3月)

神戸大学医学部、ブックスクリニック 新福尚隆

Key words: 神戸大学医学部、医学研究国際交流センター、日本学術振興会、阪神淡路大震災、インドネシア熱帯医学センター、日本国際協力事業団、世界精神医学会横浜大会、REAP、AFPA、スマトラ沖地震

I. はじめに

1994年5月、丸13年間をフィリピンのマニラで過ごして帰国した。帰国したのは、日本の大学で教員になる道が開けたからである。これは、予想もしなかったことであった。前にも述べたが、私が卒業した昭和42年(1967年)は青年医師連合の運動の盛んな時で、医学部卒業生は、医局講座制反対、医師国家試験ボイコット、大学院入学反対を唱えていた²⁸⁾。卒業生の大部分は、大学を離れるか、あるいは大学から追放された。従って、私も神戸大学で勤務する前に日本の大学に籍を置いたことはなく、助手、講師、助教授といった教職に就いたことはなかった。医学生に講義をした経験もなかった。大学で教授になるには学位を持っていることが必要条件であった。私は、学位反対、大学院ボイコットという運動に加わった学年であり学位を持たなかったため、教授になることは不可能な状況であった。

WHOの仕事を通して懇意になった、東京大学医学部保健学科の佐々木雄司教授(当時)が、私の仕事を評価してくださり、論文を書いて学位を取るよう勧めてくれた³⁰⁾。そこで私はWHOでの13年間にわたる、アジア・太平洋の国々での地域精神医療の推進の経緯を英文でまとめた。論文の題は「A study of the public health approach to

mental health in the Western Pacific Region with specific reference to developing countries」(WHO西太平洋地域―とりわけ発展途上国における公衆衛生としての精神医療の展開に関する研究)であった。様々な国々の社会文化背景、医療資源の多少などの条件で、目指すべき精神医療の在り方は異なる。しかし、患者の人権を重視したうえで、地域の社会文化に適応し、かつ経済効果の良い地域精神医療の推進は可能であることを示した。WHOでの13年間の体験をまとめたものである。精神科医療の仕事に就き、若いころに自分が遭遇した入院中心の日本の精神医療システムへの疑問の解決策を提示した。それが東京大学から学位論文として受理されたのだ。ご指導いただいた佐々木雄司先生には心から感謝している。日本の大学に、教員として帰国することは予期していなかったし、さらに担当科目が、精神医学や精神保健学でなく「国際保健学」というのは全くの想定外であった。

II. 神戸大学1年目(1994年6月-12月)

2.1. 医学研究国際交流センター(ICMR)

6月1日から、神戸大学医学部、医学研究国際交流センター(International Center for Medical Research:ICMR)疫学及び調査研究部門教授としての生活が始まった。神戸は、明治維新以来、歴史的にアジア、欧州との航路の港として栄えてきた。また、神戸大学医学部はアジア諸国の大学との関係が深く、日本学術振興会(Japan Society for the Promotion of Sciences:JSPS)の、東南アジアの大学医学部との学術交流の拠点校であった。

Recollections No.4 -My experience at the Kobe University (June 1994 -March 2005)

Naotaka SHINFUKU, M.D, Ph.D

1) Kobe University School of Medicine

2) Boocs Clinic Fukuoka

3) 〒814-0001 Sawara-ku, Momochihama, 1-7-1-1104

そうした背景があり、神戸大学医学部に国際交流センターが設置され、日本の大学医学部と東南アジアの大学医学部との共同研究・教育の拠点となっていた。



図 1 ICMR

- 神戸大学医学部・医学研究国際交流センター
- Kobe University International Center for Medical Research (ICMR)

ICMR は、内科や外科、解剖学や生化学の様な、講師や助手を抱える講座でなく、私は、独立した研究職の教授であった。ICMR の教授として、東南アジアの国々との共同研究の予算は与えられていたが、それ以外の研究活動に関する予算は競争的に獲得するする必要があった。

神戸大学医学部に、着任してしばらくすると、私が ICMR の教授に選ばれた背景には、様々な事情がある事が解ってきた。これまでは、ICMR の教授に、論文業績の多い遺伝学や免疫学などの専門家が選考され、そうした専門家は途上国への派遣や共同研究に興味がなく、ICMR 本来の役割が果たせなくなっていた。当時のセンター長の佐藤茂秋教授(衛生学)が、そうした状況に危機感を持たれ、途上国の経験のある医師を求めたのである。佐藤教授の熱心な推挙がなければ、私が日本に再上陸して教授になることはなかった。更に、WHO で 13 年間、国際的な仕事をしてきた事が評価されたのである。佐藤教授の私への要望は、「いつでも途上国へ行けるか」と「精神医学でなく国際保健に専念できるか」ということであった。いつでも途上

国へ行くことは望むところであった。神戸大学の当時の精神科教授は高名な中井久夫教授であった。中井教授、精神医学教室には、いろいろとご支援いただいた。しかし、在任中は精神医学教室とは、ある程度の距離を保つように心がけた。

2.2. 逆カルチャー・ショック (reverse culture shock)

1994 年 6 月 1 日、神戸大学に出勤、第 1 日目に、医学部長より辞令を受け取った。そこには文部大臣の名前で、「神戸大学医学部・医学研究国際交流センター教授に任命する」と書いてあるのみである。WHO の時には契約書(Terms of reference)とあって、これこれのことをするようにと詳細な業務内容が書いてあった。通例であろう日本式の辞令では、神戸大学 ICMR で何を具体的目標とすれば良いのか分からず途方に暮れた。外国に長く居住し、帰国して不適應をおこす人が少なくない。一般には、「浦島太郎状態」、「逆カルチャー・ショック(reverse culture shock)」とも呼ばれる。私も、帰国してしばらくの間は、日本社会への再適應に苦勞した。日本社会での同調圧力に息苦しさを感じた。

日本社会の人間関係は、国連などの国際社会の人間関係よりもずっと複雑である。

WHO では契約更新に権限を持つ 2 - 3 名の上司に気を配ればよかった。日本社会は、すべての周囲の人に気を配ることで成立している。「気配りのできる良い人である事が求められる」。疲れた。13 年の WHO 在任中にもともと少ない「気配りをする能力」がだんだん欠けていっていたようで、日本では「K.Y: 空気の読めない人」になっていた。教授会に出席すると全員男性で、異様な印象を抱いた。WHO では女性職員が多かった。

大学固有の文化に慣れるのも容易ではなかった。

論文の学術的評価の基準として使われるのがインパクトファクター (Impact Factor:IF) であるが、教授会で話される、その IF の意味が初め解らなかった。WHO マニラ事務局の上司は、職員が学

会誌に投稿することを極端に嫌っていた。政府への報告書、勧告書の方が学会誌に投稿するより「はるかに重要で意味がある」との見解であった。そのため、私も学会誌に投稿したことはほとんどなかった。しかし、神戸大学の教授選では100以上ある私の政府への報告書、勧告書を学術論文に相当するものとして評価して頂いた。IFの意味を知らずに教授になったのである。

ICMRで、徐々に新しい仕事仲間ができた。センター長の佐藤茂秋教授、感染症部門の川端真人教授(当時)と親しくなった。川端教授はマラリア、シャガース病、ライム病などの感染症の専門家であり、JICAで長年仕事をされてきた経歴の持ち主であった。

神戸大学に赴任後もしばらくの間は、日本より外国にいる方が居心地がよく、WHOでの残務整理のためにマニラに行くとはっとした。神戸大学で何をすればよいのか、マニラのホテルで途方に暮れたことを記憶している。

2.3. 国際保健の講義と実習

佐藤センター長からの要請はICMRで「国際保健学」を進めてくださいということであった。「国際保健学」はある意味で、我々が宇宙船地球号の乗員であり、そのすべての乗員の健康を向上するための学問である。地球的規模での健康問題、健康格差を理解することが要請される。[Think globally and act locally]、国際的視点を持ちつつ現実にできることを実行することが国際保健の目標である。

ICMRの交流の主要な相手国はインドネシア、フィリピン、シンガポール、タイ王国であった。ICMRに感染症、小児保健、母子保健などの部門が置かれ、「疫学及び調査研究部門」もその一つであった。ICMRの主要な研究課題はマラリア、肝炎、小児保健であった。精神保健は含まれていなかった。

ICMRは医学研究国際交流センターであるけれど、それぞれの教員が自分の専門とする分野で個々にアジアの大学と共同研究を行っていた。そ

のため「国際保健」という全体の枠組みを作る必要があった。そこで、ICMRの教官と相談して、「国際保健学」の分野を網羅する講義を企画した。足りない分野の講義は途上国での医療、援助、災害支援の経験を積まれた学外の専門家をお願いした。そのうちに、徐々に時間数が増えて医学部3年生に15回の「国際保健学」の講義ができるようになった。

神戸大学では医学部3年生に、希望する基礎研究室で一か月間、実習をする制度があった。ICMRでも、国際保健に関心を持つ学生を5名引き受けることになった。

赴任した年の11月に、川端教授とともに5名の学生を連れて、インドネシアのジャカルタ、スラバヤを訪問した。研究協力の主要な相手大学であるジャカルタのインドネシア大学医学部、スラバヤのアイランガ大学医学部を訪問した。それぞれの大学の医学部長はじめ職員、学生から大歓迎を受けた。学生は、現地での保健医療サービスの見学、インドネシアの学生との交流に熱心に参加した。休みには、コモドドラゴンを見学に行き、プロモ山の早朝登頂と、活発に動き回った。ほとんどの学生が、一週間もすると下痢をしたり風邪をひいたり体調を壊したのに対し、川端教授も私も健康には問題なく、学生から“さすが国際保健の教授は違う”と一目置かれた。



図2 インドネシア

- ICMRの主要な交流拠点大学
- インドネシア大学 (ジャカルタ)
- ガジャマダ大学 (ジョクジャカルタ)
- アイランガ大学 (スラバヤ)

2.4. スラバヤ アイルランガ大学熱帯医学センター

インドネシアは、日本の人口の2倍を超える人口を抱える発展途上国である。

歴史的背景もあり、日本の国際協力事業団 (Japan International Cooperation Agency: JICA) の最大の援助相手国であった。JSPS のアジア諸国との拠点大学事業においても、インドネシアが最大の交流相手国で、同国の最高学府である、ジャカルタの国立インドネシア大学 (University of Indonesia: UI)、スラバヤのアイルランガ大学 (Airlangga University: UAR)、ジョクジャカルタのガジャマダ大学 (Gadha Mada Univeristy: UGD) が主要な交流相手大学であった。

神戸大学医学部とインドネシアとの学術交流の歴史は神戸医科大学が1964年に医学調査隊を派遣したことにさかのぼる。その後も、毎年派遣は継続された。そうした学術交流の実績が文部省に認められ1979年にICMRが設置された。インドネシアの大学はICMRにとって最も重要なパートナーであった³⁾。

アイルランガ大学のあるスラバヤは、東ジャワ州の中心都市で、人口300万人を抱えるインドネシア第二の都市である。古くから港湾都市として栄え華僑が多い。スカルノ初代大統領の出身地であり、第二次世界大戦後のオランダからの独立を目指した運動の中心地であった。私は、神戸大学在任中スラバヤを何度となく訪問した。インドネシアでホテルに宿泊すると、朝にはコーランの歌声で目を覚まされた。

私がICMRに赴任する数年前から、スラバヤのアイルランガ大学には「熱帯医学センター (Tropical Disease Center :TDC)」を建設する計画があった。これは、神戸大学医学部が技術協力を提供し、JICAが無償資金協力でTDCを建設するプロジェクトであった。

アイルランガ大学を訪問した際、医学部長から建設予定地を案内された。大学の近くに、広い敷地が準備されているものの、その後の進展がないという。そこで私は、学生とインドネシアを訪問

した帰路に、ジャカルタでJICAと日本大使館を訪問して進展が遅い理由を調べた。そして、大使館の参事官から「スラバヤに熱帯医学センターを建設する案件の正式な書類がインドネシア側から届いていない」という話に驚かされた。申請書は大学から、インドネシアの文部省、外務省、援助申請を調整する部局を経由して日本大使館、日本政府に届く必要がある。どこで止まっているのか、状況を調べる必要があった。

神戸に帰りついたのは、12月の終わりであった。

Ⅲ. 神戸大学2年目 (1995年1月—12月)

3.1. 日本の外務省経済協力局とインドネシアの対外援助要請調整局

1995年1月初旬、TDC建設状況の確認のため上京し、文部省、外務省、JICAを訪問した。外務省経済協力局・無償資金課からは、「プロジェクトはリストにあるので、インドネシア側から正式な依頼があれば検討します。」という返事であった。また、神戸大学医学部が技術協力を確約するというのであれば印象は良くなるということであった。そこで1995年1月10日から佐藤センター長とともにスラバヤ、ジャカルタを訪問してインドネシア外務省などのインドネシア側の状況を調べた。インドネシアの対外援助要請調整局に神戸大学で技術援助を行う準備ができていることを告げ、案件の早期の実現を依頼した。アイルランガ大学には、正式書類を至急作成するよう依頼した。こうして、私はTDC完成まで、このプロジェクトの神戸大学側の責任者として関わることとなった。

3.2. 阪神淡路大震災

1月17日火曜日 午前5時46分 阪神淡路大地震が発生した。神戸大学に赴任して1年もしない間の出来事であった。阪神淡路大地震の被災者は240万人以上と推定されている。家屋を失い、避難所での生活を余儀なくされた人の数は31万人をこえた。死者は、最終的に6,434人となった。震災関連死という言葉が使われるようになったのも、

この時が初めてであった。

阪神淡路大震災以降、私の神戸での生活は一変した。国際交流センターの教授としての業務に加えて被災者のケア、震災被災者の健康被害に関する研究が加わった。被災者、神戸の街の破壊と再生をその後10年間、目の当たりにした。また、神戸大学の震災研究に参画することとなった。

3.3. 被災の当事者は全体状況が解らない

災害の当事者は、何が起きているのか全体状況が解らない。私が住んでいたのは神戸市北の山側にある公務員官舎で被害は軽度であった。発生直後は、地震の中心が神戸市だとは思ってもせず、東京の方で大地震が起きたのかと、東京在住の父母に電話を試みたが繋がらない。電気もつかない。テレビもつかない状況であった。

ともかく、様子が解らないので大学に車で向かうと信号機はすべて止まり、道はいたるところ穴が開き、途上国に行くようであった。大学の研究室に行くと、壁際の大きな本棚が倒れ、書類は滅茶苦茶になっていた。川端教授と大学付近、神戸の街を歩き回って様子を見て回った。木造の建物の倒壊、延焼がひどい。病院には負傷者が運び込まれて大変であった。帰路、車の窓から長田区方向で、火事の様子が見えた。時がたつにつれて、被害の大きさが解ってきた。



図3 阪神淡路大震災

- 1994年1月17日
- 神戸大学周辺の建物の崩壊

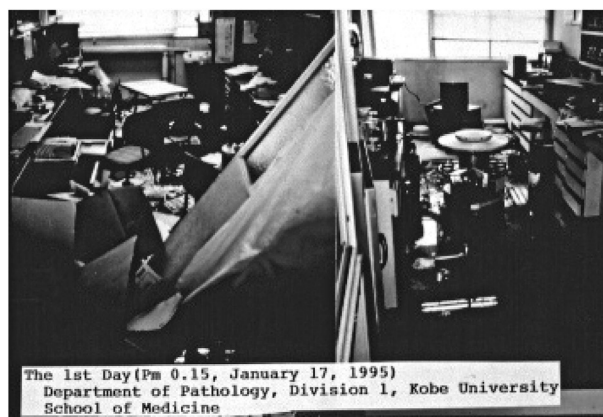


図4 神戸大学医学部・研究室

淡路島の北部20Kmを震源とする magnitude 7.3の大地震で、神戸市を直撃したことが解る。テレビのニュースも神戸の地震の記事で埋め尽くされる。

はじめのころは、被災中心地からの情報の発信はできなかったので、神戸市を取り巻く辺縁からの報道でしか情報が得られなかった。死亡者の数も、初めの報道は200-300というものであった。

1月25日、神戸大学本部の会議に出席した。今回の地震で、神戸大学学生14,000名の内、合計39名が死亡とのことであった。家賃の安い古い木造のアパートに住んでいた留学生の死亡の割合が高かった。

3.4. 外国からのボランティア

私の研究室から歩いて徒歩5分の距離にある兵庫県の精神保健センターは震災後、被災者の心のケアの中心機関として活動していた。1月27日、センターの麻生課長が私の研究室を訪ねて来られ、「外国から被災者の心のケアを専門にしているNGOである全米被災者救援組織(National Organization for Victim Assistance:NOVA)のチームが翌日、神戸に到着予定である。対応をお願いできないか」というのだ。

私はNOVAが何者か全く知らなかったが承知するしかなかった。NOVAは1975年に設立され、全米の4,000以上の被害者援助プログラムを傘下に収める、アメリカ最大の被災者救援組織である。

始めは、ベトナム戦争で心的外傷を受けた帰還兵の心のケアを主としていたが、次第に被災者の範囲を広げ、地震、火災、ハリケーンなどの自然災害の被災者、更には、犯罪の被害者、性犯罪の被害者のケアも含めるようになっていた。国際的に災害被災者の救援活動も行っていた。NOVAは渡日に際して、日本政府、兵庫県、神戸市に招聘状を依頼したが、「外国人の救援者が来ても、困るだけ」と公的機関はどこも招聘状を送らなかった。兵庫県でも正式な招聘状は難しいということで、兵庫県国際交流室が懇意にしている神戸YWCA所長がNOVAにFAXで招待状を送り来日となった。震災後の神戸には、日本中からボランティアが集まった。ボランティア元年とも言われた。外国のボランティアも神戸を訪問したのである。

日本中からのボランティア



図5 ボランティア
▪ 日本全国からボランティアが来る

海外からのボランティア



図6 海外からのボランティア
▪ 全米被災者救援組織 (NOVA) から派遣のボランティアの対応に当たる。

1月30日、NOVAのチーム3名の専門家は中央区のYWCAに投宿した。

1月31日は、東京医科歯科大学・犯罪精神医学研究所の山上皓教授が東京から神戸まで寝袋を担いで、私の研究室を訪ねてこられた。山上教授から、NOVAの組織や活動に関して話を伺った。NOVAは公的な招聘状を、犯罪被害者支援で交流のあった山上教授を通して依頼したとのことであった。

2月1日に、神戸YWCAでNOVAと日本側の受け入れチームで初めての会合を持った。NOVA側は、事務局長のヤング氏ほか二名、日本側は、YWCAの所長、山上教授、小西聖子医師、麻生課長、それに彼らの日本への訪問を支援した常盤大学犯罪被害者学・客員教授の Juan Dussich氏、岡山理科大学の西尾メリー助教授などであった。

NOVAは、日本の被災者の救援を行う人々に対して、どの様に被災者の心のケアを行うべきかワークショップを行いたい希望であった。当時は、心のケアという言葉も始まったばかりでPTSD(Post Traumatic Stress Disorders:PTSD)という言葉もほとんど知られていなかった。小西先生は、アメリカでNOVAの主宰する「被災者のこころのケア」の講習を受けておられた。

会合の翌日、2月2日に、小西聖子医師、ヤング氏などが講師となり早速、YWCAで講習会を行った。2月4日には第二陣として米国、カナダの4名のNOVAメンバーが到着した。彼らは専門家であるとともに過去の心的外傷の犠牲者であり、それを生き延びた人々であった。彼らも、被災者の心のケアのワークショップの開催を希望した。

そこで我々は、兵庫県の広報を通してNOVAのコースに関する情報を伝達した：「心のケア・ボランティアのトレーニング講座のため、アメリカに本部を置く全米被災者救援組織が2月6日から2月8日まで通訳付きの無料講座を開く。お問い合わせはメンタルヘルスサポートチーム(電話番号)まで」というものであった。

私たちはNOVAの日本側の受け入れ組織として、メンタルヘルスサポートチーム(Mental Health

Support Team, MHST)を結成した。この講習会には、200名近い参加者があった。講習会の内容は、危機介入、長期的ストレス反応、ケア提供者のストレス、個人および集団に対するデブリーフィングなどであった。CNNの取材もあった。ボランティアの方が教材を日本語に翻訳したものを参加者に配ることができた。私は、こうしたNOVAの講習会が日本に被災者の心のケア、PTSDの重要性を喚起するのにいささかの貢献をしたものと思う。当時、被災者の心のケアに系統だった適切な教材はその時点で存在しなかったのである¹¹⁾。

3.5. 被災者の健康被害の推移と震災ボランティア

震災被災者の、健康被害の様相は時間とともに変化した。震災直後は、死亡、挫滅症候群、急性消化性潰瘍などの身体疾患が主であったが、時とともに精神的な問題に比重が移っていた：パニック、不安、不眠が続き、人によっては軽躁状態に陥った。長時間の、過度の緊張状態が維持されることで、血圧の上昇、肩こり、頭痛などのストレス症状が現れた。3か月くらいして、喪失の現実直面してうつ状態、心身の不調を訴える人が増える。1年くらいすると、アルコール依存症、現実逃避、自殺が起きた。その頃から、仮設住宅での孤独死が問題になった。アルコール、ネグレクトなど「慢性的経過をたどる自殺」ともいべきものである。生きる意味の喪失が原因であると推測される^{13),17),18),19)}。

神戸に住民としてこの後10年以上住むことで、住民の心の変化が時系列で変容することを知ることとなり、専門家としては貴重な体験ともなった^{14),15),16)}。

震災後しばらくの間、NOVAからの専門家の派遣は続いた。講習会に参加し運営を手助けした地元の主婦を中心とするボランティア(MHST)のメンバーに、外国からのボランティアの対応をお願いした。神戸の主婦には、英語ができる人も多かった。地元の主婦が集まって被災者の心のケアのために様々な活動を始めた。

彼女たちが避難所の独居老人を訪問する。傾聴

すると、話しだすと止まらない被災者が多かった。一緒に編み物をしながら話をするグループ、お茶を一緒に飲むグループなど、幾つかのグループに分かれ継続された。避難所から仮設住宅に被災者の多くが移れるようになったのは7月であった。MHSTの神戸YWCAでの活動は3月末で終了した。これ以上YWCAに経済的な負担をおかけすることはできなかったからだ。

4月からは六甲の山腹にあるオックスフォード大学、セント・キャサリズ・カレッジ 神戸インスティテュート(Oxford University Saint Catherine's College, Kobe Institute)という見晴らしの良い施設の一部を事務所として無料で年間借りることができるようになった。ここは、後ほど、ノーマン・サルトリウス(Norman Sartorius)博士夫妻が神戸大学客員教授として3か月宿泊されるときの宿舎になった。

NOVAのボランティアにオーストラリアの心理学者のGlen Edwards(グレンエドワード)教授がいた。彼は父親がアルコール依存症で育児放棄の状態、一時期、原住民(Aborigine)に育てられた経験を持っていた。17歳の時、ベトナム戦争の衛生兵として志願して参戦し、心的外傷を受けて帰国した。その後、学校に再入学し、心理学者としてPTSDを専門にするようになった。震災後から、彼にはICMRの客員教授を長らくお願いした。

3.6. 地下鉄サリン事件

3月17日、東京で、震災の話をするように依頼されて、震災後はじめて上京した。

部分的にしか新幹線は再開していなかった。神戸駅から灘駅までJRで行き、灘駅で降りてかなりの距離を歩き、長い列を作り代替バスに乗り換えて住吉駅までバスで行った。途中の眺めは悲惨なもので、倒壊した家屋と瓦礫が目についた。歩いている人は、リュックサックを担いでいた。住吉駅で再びJRに乗り変えて新大阪に行き、そこから新幹線「こだま」で東京へ到着した。夕方7時から「千代田フォーラム」で 阪神淡路大震災の現

地での状況を報告した。各省庁の親しい同期が企画したものである。異業種の参加者が多く質問の視点も幅広かった。

3月20日、霞が関の近くのホテルから、タクシーで厚生労働省へ向かった。途中、救急車のサイレンが鳴り、運転手が近くで事件が起きたようですと告げてくれた。

約束の10時に、親しい小林秀資氏(当時生活衛生局長)の部屋に伺うと、彼が「誰かが、地下鉄で毒を撒いたようだ。詳しいことはまだ解らん。お前が東京に来ると、ろくなことが起こらん。」と言われたことが記憶に残っている。死者7名、3,000名以上の被災者を出した「地下鉄サリン事件」であった。ちなみに、小林先生は、精神保健課長、保健医療局長として宇都宮病院事件の後の精神保健福祉法の改正、地域精神医療の推進、入院患者の人権擁護に大きな貢献をされた。外来精神療法の点数化導入にも尽力された。

私は、日本の精神医療改革における彼の功績はもっと評価されるべきだと考えている。

夕方、厚生省の医系技官を主な対象に「21世紀フォーラム」で、阪神淡路大震災の体験者としての話をした。この後、災害時におけるメンタルヘルスケアのマニュアルの作成を依頼された¹²⁾。

3月25日には、東京医大で開催された「災害とストレス学会」でのシンポジウムで、震災の体験者ということで話をした。偶々、宿泊したホテルに、オウム真理教の車が駐車してあったということで、ホテルにはマスコミが詰めかけていた。

3.7. アメリカ東海岸

1月末に、NOVAのチームを受け入れて以来、私の研究室へ海外から、災害医学の専門家の訪問が続いた。WHO時代からの旧知の専門家もいれば新しく知り合いになった方も多し。難民の支援や心理に詳しいHarvard大学のRichard Mollica教授、災害社会学が専門のYale大学のKai Erikson教授、世界心理社会リハビリテーション学会の創始者のNew York州立大学のMartin

Gittelman教授、Columbia大学・社会福祉学の渋沢多鶴子教授などアメリカ東海岸から、多くの専門家がICMRに来られ被災者の心のケアに尽力された。

5月12日から25日まで、アメリカ東海岸に出張した。ニューヨークで開催された世界精神医学会(World Psychiatric Association: WPA)の会議出席のためであった。WHOでの長年の上司であったSartorius教授は、WPAの会長に就任し会議の主催者であった。WHO時代の、昔の同僚が多数参加した。

1993年にSartorius博士が、WHOを去って以来WHO精神衛生部は方向を見失い活力を失っていた。サルトリウス博士が、WHOからWPAへと移ったことで、世界の精神医学の発信源が移動したようであった。

3.8. 離人感とPTSD

私が、震災直後に抱いたのは離人感覚であった。周囲のすべてが夢の様であった。

街を歩いても、現実には起きたとは思えなかった。父親を亡くした知人は、父親を掘り出すときに全く現実感がしなかったと述べていた。離人感覚はしばらくの間続いた。被災者の離人感や災害被害者の心理として、もっと注目されてよいのではないかと思う。

限度を超える、過酷な体験をした人が開放された後でも、うつ病、悪夢、不眠、体の不調を訴え自殺や事故死が多くなることは、ナチス強制収容所経験者などの調査で知られていた。PTSD概念はベトナム戦争の帰還兵に、自殺、依存症、離婚などの適応不全や、様々な心理的問題が起きることが知られたのが始まりである。NOVAの専門家には、ベトナム戦争の経験者が多かった。また、NOVAの予算の一部は、連邦政府の退役軍人支援局からであった。診断基準は、政府による補償と強く結びついていた。

PTSDの診断はアメリカで1988年、DSM-3から始めて使われるようになった。それまでは、war

neurosis, concentration camp Syndrome として記載されていた。新しい疾病概念である PTSD について興味を抱き、被災者である同僚と、自分たちの体験をもとに幾つかの論文にまとめることができた^{7),8)}。

3.9. 特定研究「兵庫県南部地震に関する総合研究」

大地震の後、文部省は兵庫県南部地震に関する特定研究のため、神戸大学に対して3年間で総額2億4千万円の予算措置を行った。医学部長(山鳥崇、解剖学教授)からの要請で、私は医学部門の研究組織の調整役を引き受けることとなった。これは、神戸大学に赴任して間もない私にとって大変なストレスになった。

医学部の研究は、医学部長を班長として、大きく5つの研究班にわかれ、15以上の研究テーマが登録された。5つのグループは「被災者の心身に関する疫学的調査」、「被災死亡者に関する研究」、「被災者のストレスに関する研究」、「クラッシュシンドロームに関する研究」、「被災者のケアに関する研究」と広範囲な医学的問題を含んでいた^{4),5),6)}。

また、毎年、報告書を出すとともに医学部主催で震災シンポジウムを開催した。

第一回シンポジウムは、1995年9月、神戸国際会議場で開催された。

第三回の、最終シンポジウムは「大震災時の救急医療と長期的健康被害」のテーマで、1998年2月に開催された。3年間にわたる特定研究を通して、震災被災者に関して多岐にわたる医学的問題の研究成果が集積された。神戸大学医学部の基礎、臨床のすべての研究科が震災研究に参画した。

3.10. 燃え尽き(Burn out)と災害ストレスからの回復

夏になると、長期にわたる緊張状態のために様々な体の不調が起きてきた。持続的に肩こり、頭痛、胃痛が起きるようになった。免疫力の低下か風邪をひきやすく、しばしば微熱があった。血圧は下が100を超えるようになった。内科の教授に相談

すると「震災後、医学部教授はみな血圧が上がっている。心配することはない」という返事であった。それ以来、現在に至るまで降圧剤が欠かせない。

燃え尽き状態の最初の症状は、断る気力が出ないことである。毎朝、研究室に行くと数えきれない数の、面談、訪問、講演、執筆の依頼が待っていた。国内、国外からの訪問者も途切れなかった。震災を経験した精神科医で、英語で対応できる医師は希少価値があったのであろう。吐き気、胃の周辺鈍痛が続き胃がんか、ストレス潰瘍を疑った。

また、この頃に会った人は、ほとんど記憶がない。あまりに多くの人と会うので、脳が拒否反応をおこすのか相貌失認(face blindness)が起きるようになった。何度会っても、顔を覚えられない。今でも後遺症は残っているようであり、ご迷惑をおかけしている。

疲れると、面談をしても、誰と会っているのか判らないことが起きた。

7月の終わりに、三重で第5回日米保健医療シンポジウムがあり、シンポジウムの司会と発表を依頼された。日本側から、厚生省、日本医師会、アメリカ側から エモリー大学、大手の保険会社等の参加があった。

9月初めには、国際会議場で、神戸大学震災シンポジウムが開催された。

震災後、半年を経た頃から、次第に自分をコントロールする気力を失い、依頼をすべて引き受けた。依頼を断ることは、主体性を保つことでエネルギーが必要である。主体性を失うとロボットである。過労死はこうした状況で起きるのでないかと感じたが、状況に抵抗する気力が失せていた。約束を果たすべき講演などの直前に、体が抵抗して吐き気がして土壇場でキャンセルするという事態が起きるようになった。

燃え尽き状態に陥っていた時に、思いもかけず災害ストレスからの回復を経験する幸運に巡り合った。

9月17日、関西空港からフィリピンとへ向かった。ICMR 本来の仕事である JSPS のフィリピン

大学との共同研究が目的である。飛行機が関西空港を飛び立つと、それまで数か月間、私を悩ませていた頭痛、肩こり、胃痛が嘘のように解消していった。マニラの空港に到着する頃には雲散霧消していた。マニラにいる間にフィリピン大学の学長、副学長を訪問した。ともに女性である。フィリピンの精神科医も加わり JSPS の来年度のフィリピン大学との共同研究と、開催予定の国際シンポジウムの計画を話し合った。フィリピンでは数年前に、ピナツボ火山の爆発を経験して災害医療への関心が高まっていた。フィリピン大学、神戸大学ともに来年度の国際シンポジウムのテーマを、「災害と医学(Disaster and Medicine)」にすることで合意した。滞在中には、尾身茂先生とゴルフをしたり WHO 日本人スタッフと飲みに行ったり楽しく過ごした。頭痛も、肩こりも胃痛も嘘のように消えていった。

一週間マニラに滞在したのち、マニラ空港から神戸への飛行機に搭乗した。

飛行機が、関西空港に近づくと、再び頭痛、肩こり、胃痛が襲ってきた。

私の身体症状は、震災が原因のストレスである事が身をもって理解できた。

原因が分かったことによる安心感と、ストレスを避ける工夫をすることで、帰国後は、PTSD による身体症状が改善した。

3.11. インドネシア共和国 アイルランガ大学熱帯病センター (TDC) 建設

1995年7月、インドネシア・アイルランガ大学「熱帯病研究センター建設」の正式書類が日本外務省に届き、JICA から調査団を派遣する予定であるとの連絡があった。

TDC 建設が決まり私は調査チームの一員として加わるようになった。11月に入ると、JICA、外務省での打ち合わせのためしばしば上京した。チームは JICA のシニアの職員が団長、若い女性職員がプロジェクトの調整役(Coordinator)、神戸大学から私が技術参与として加わった。そのほか、運営、

建築、整備、機材、調達などの実務を担当する Pacific Consultants International (PCI) から5名、総勢8名である。PCIの業務主任は、京都大学建築科出身で、ミャンマー看護学校建設なども手がけておられた。異業種の人の話は学ぶことが多く、面白かった。

11月末から JICA チームの一員として、インドネシアを訪問した。調査団がスラバヤに到着すると、アイルランガ大学・学長はじめ全学部の部長、大学の首脳陣が盛装をして迎えてくれた。大学を挙げての大歓迎であった。

スラバヤに2週間滞在し、建設予定地を視察するととともに、大学側の担当者との計画の詳細を詰めた。私は技術参与ということで TDC に必要な検査機材の選択、研究室設計の担当であった。付け焼刃でマラリア、デング熱、肝炎、下痢症、インドネシアに多い熱帯病について勉強するとともに神戸大学の同僚にアドバイスをいただいた。滞在最終日に覚書(Minute)を作成し、アイルランガ大学側と合意した⁹⁾。

3.12. JSSP 日本学術振興会大型共同研究プロジェクト

12月16日から、今度は、JSPS の大型共同研究のプロジェクトで、再びインドネシアのスラバヤに向かった。JICA はビジネスクラスだが、学術振興会はエコノミークラスである。アイルランガ大学で、「大型共同研究 調整会議(Coordinating committee meeting of large scale collaborative research; LSCR)」が開催され、神戸大学 ICMR より佐藤センター長をはじめ4名、長崎大学熱帯医学研究所、名古屋大学、大阪市立大学、琉球大学など日本の協力大学の研究者、さらには、タイ、フィリピン、シンガポール大学からの参加者もあった。感染症の専門家がほとんどである。インドネシアの各大学からの参加者も加わった。従来からの研究課題である、マラリア、肝炎、デング熱、慢性下痢症、母子保健の分野での共同研究の成果の発表がなされた。

インドネシアから帰国し、12月26日には上京した。TDCの基本調査の報告会がJICA、外務省、文部省、PCIが参加して行われ覚書が了承され、ようやく1995年が終了した。

1995年は、日本にとっても、私にとっても大変な年であった。

IV. 神戸大学3年目から退職まで（1996年1月—2005年3月）

神戸大学には10年10か月 在籍した。

3年目以降の仕事は一年目、二年目に始めた仕事の延長、発展であった。

4.1. スラバヤの熱帯医学センター（TDC）の調印と完成

1996年3月、スラバヤをJICAのチームの一員として再訪して、TDCの機材、建物の最終的な調整を行った。前回の昨年11月の、訪問のメンバーと同じである。

感染症が専門の神戸大学の川端教授にも参加をお願いした。技術参与として、ウイルス学、細菌学、寄生虫学の基礎的研究、応用研究に必要な機材を選定した。アイルランガ大学との合意が得られたのちインドネシア高等教育省(DGHE)と、日本側と正式な署名が交わされた。アイルランガ大学TDCは1997年3月に完成した。



図7 熱帯医学センター（TDC）正面
 ■ アイルランガ大学熱帯病センター
 ■ JICA 無償資金援助
 ■ ICMR 技術協力



図8 熱帯病センター 鳥瞰図
 ■ 1995年11月 基本設計調査
 ■ 1997年3月 完成

建物7億、機材3億の無償資金援助であった。

現在も、神戸大学はじめ日本の熱帯病の専門家の協力を得て、衛生状態の悪い、東インドネシアの健康水準の向上を目指した活動を続けている。

4.2. JICA「災害総合保健医療研修」

1997年3月に、第3回目の「神戸大学震災シンポジウム」が開催され、無事終了した。

特定研究「兵庫県南部地震に関する総合的研究」は一段落がついた。神戸の町も震災から落ち着きを取り戻しはじめた。

阪神淡路大震災の直後から、神戸大学医学部は、世界各国から多くの支援を受けた。また、震災を経験した医学部として被災者の医学的ケアに関しての総合的な知識を集積した。そうした、経験や知識を発信したいという思いがあった。ICMRが中心となり、JICAの支援による災害医学の研修を企画し、教授会の承認を得た。

1999年6月 川端教授とJICA研修プロジェクトの事前調査でペルーとメキシコを訪問した。両国の関係省庁を訪問し、関係者と意見の交換を行った¹⁰⁾。

両国とも、神戸大学医学部が主催予定の「災害総合保健医療研修」への参加要望がきわめて高いことを感じた。

ペルーは、JICAの専門家が数年前に殺害された

ことがあり、また、ペルー日本大使館公邸占拠事件の余波が残っていて治安が不安定であった。空港からホテルまでは、装甲車の様な車で前後を護衛された。宿泊したホテルには銃を構えた兵士が警護に立ち、移動はすべてパトカーが先導した。

メキシコは、10数年前に1万人近くの犠牲者が出た都市型の地震災害を経験していた。

日本の援助で、建設された地震予防のための研究所を訪問した。訪問先で、日本語で「よくいらしゃいました」の垂れ幕で歓迎された。

神戸に帰り、医学部の多くの診療科、神戸市、東京の訪問先の協力を頂き、研修プログラムを作成した。1999年10月から5年間にわたり、災害多発国の保健医療関係者を対象に2か月間の研修を行った。2年目から研修生の要望を受けて、広島原爆関連施設も見学先に加えた。彼らは、災害の被害者ということで広島を知っていたのである。

トルコ、中国、インドネシア、フィリピン、ペルー、メキシコなどから毎年5-6名の参加者があった。JICAの支援を得て、神戸大学医学部が開催する「災害総合保健医療研修」は1999年から5年間、2003年まで継続された。



図9 JICA 災害総合保健医療研修
▪ 1999年より5年間 JICA 国際研修
▪ 震災多発途上国の防災専門家対象
▪ JICA 兵庫センター
▪ 研修生、センター長、調整員



図10 JICA 災害医療研修旅行
▪ 東京 研修 プログラム
▪ 東京 国連大学前で

4.3. 向精神薬使用に関するアジア共同研究 (REAP)

1997年、国際交流センターセンター長に選出された事を機に、精神医学の分野でのアジア諸国との共同研究をはじめた。感染症、災害医学から精神医学へと活動の範囲を広げた。

神戸大学精神神経科では、1997年に中井久夫教授が退官され、1998年より前田 潔教授が就任された。

1999年12月にJSPSの共同研究として、シンガポール大学で「アジアにおける精神神経疾患の治療」をテーマにシンポジウムが開催された。日本からは、神庭重信教授(当時山梨医科大学)、山脇成人教授(広島大学)、前田教授に参加をお願いした。私は日本の精神科医をよく知らないもので、前田教授に神庭教授、山脇教授を御紹介いただいた。

このシンポジウムで、日本とシンガポール、インドネシア、タイなどの国々の間で 向精神薬の処方には大きな違いがある事が明らかになった。各国での向精神薬処方の実態と、その背景を知りたいと思った。



図 11 シンガポール大学のセミナー
 ▪ 精神神経疾患に関する新たな挑戦
 ▪ 日本学術振興会 (JSPS)
 ▪ シンガポール大学 (NUS)
 ▪ 共同研究の開始

このセミナーの後には、アジアの精神科医と連絡を取りながら、国際研究のための研究プロトコル、調査票を作成した。

2001年、中国、韓国、日本、台湾、香港、シンガポールの6か国・地域で、統合失調症入院患者の処方調査を行った。2,000名以上の患者の処方が集まり、分析がおこなわれた。日本における、大量の薬物使用、多剤併用が顕著であった^{1),2)}。この研究は向精神薬使用に関する東アジア国際共同研究 (Research on East Asian Psychotropic Prescription Pattern :REAP) として知られるようになる。



図 12 神戸大学でのセミナー
 ▪ 2002年2月 神戸大学 ICMR
 ▪ アジアの国々から精神科医、精神薬理学の専門家が参加
 ▪ 東アジアにおける向精神薬処方に関する国際共同研究 (REAP) の結果発表

REAP は、精神医学の分野でアジアで最長、最

大の国際共同研究に発展してアジアの15か国が参加し20年以上続いている。現在まで、6回の大規模な調査を行い、アジアの国々の統合失調症患者、抗うつ薬使用患者に関する合計一万人以上の処方の調査・分析を行った。本研究のデータに基づいて、90以上の論文が査読のある専門誌に掲載されている (http://www.reap.asia/index_en.html)。

4.4. アジアの精神医学・精神医療の紹介

日本では、1960年代以降、日本精神神経学会の混乱、私立病院を中心とした精神科病床の増加が続いた。1970年代後半には、日本の精神科病床数は、相対的にも絶対的にも、世界最大になっていた。2002年に、世界精神医学会・世界大会の横浜開催が決まったことで、国際的な精神医学・精神医療の流れに関心が高まってきた。

こうした流れの中で、海外の精神医療に関心の深い海外精神医療研究会 (海精会)、日本精神病院協会から講演を依頼されるようになった。また、精神医学関係の雑誌に特集が組まれるようになり、アジアの精神医学・医療の現状を紹介する機会が増えた^{20), 21), 22), 23)}。

日本では、海外の精神医療事情、殊に途上国の精神医療事情が知られていなかった。浅井邦彦先生との共同編集で、海外の事情に詳しい方々に、分担執筆をお願いして「世界の精神保健医療」を出版した²⁴⁾。

こうして徐々に精神医学分野での仕事が増えてきた。また、WHO協力センター長として、WHOの精神保健活動を御支援いただいた中根允文教授 (当時長崎大学)、西園昌久教授 (当時福岡大学) から、日本の精神医学界への復帰をご支援を頂いた。社会精神医学会、多文化間精神医学会に参加して、学会活動も開始した。学会活動、執筆活動を通して、アジアの精神医学・精神医療の紹介を行った^{25), 26), 27)}。

4.5. 2002年第12回世界精神医学会

2001年1月 - 3月までの3か月間、Sartorius

教授がICMRの客員教授として日本に滞在した。Sartorius博士の来日は、客員教授としてICMRの研究、教育を支援することが表の目的であるが、実際には2002年8月横浜で開催予定の第12回世界精神医学大会(WPA横浜)の準備に当たられた。WPA 2002横浜のプログラム委員長として、日本精神神経学会(Japan Society of Psychiatry and Neurology :JSPN)が主催する世界精神医学会(WPA)の準備状態を危惧されていたのである。神戸滞在中、博士は、しばしば上京してJSPN事務局と打ち合わせを行った。学会理事長は佐藤光源教授であった。WPA横浜大会は、国内外から、6,000名を超える参加者があり、大盛会であった。この学会で「精神分裂病」の呼称が「統合失調症」に変更された。精神障害者への人権の重視、偏見(Stigma)の軽減、地域精神科医療が重視されるようになった。外国の参加者と接することで、それ以前の内向きの学会が国外との交流を始める大きな転換点になった。

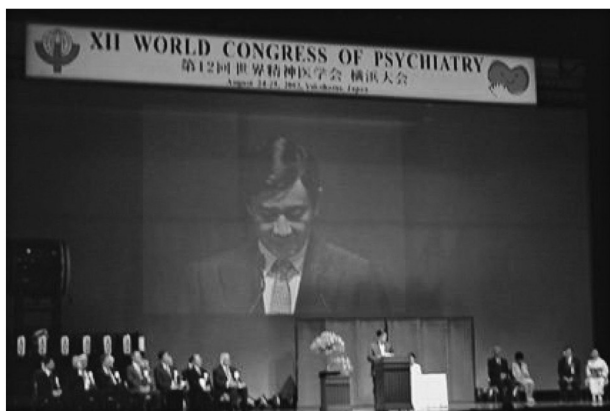


図13 世界精神医学会 横浜大会
 ■ 第12回 世界精神医学会
 ■ 2002年8月 横浜
 ■ アジアで初めての開催
 ■ 日本精神神経学会 100周年記念

第12回世界精神医学会(WPA横浜)の終わりに、学会の宣言として、「横浜宣言」が採択された。佐藤理事長とSartorius博士が宣言作成に中心的役割を果たされた。宣言でJSPNが近隣アジア諸国との交流を活発にすることを勧告された。

また、学会期間中に、アジアで活躍する精神科医が集まりアジア精神医学会 Asian Federation of

Psychiatric Association, AFPA)を創設するための初めての会合を持った。AFPAは横浜大会から三年後の2005年、カイロで開催された第13回世界精神医学会で、西アジア、中央アジア、南アジア、東南アジア、東アジアの精神科医が集まって発足した。2007年、第一回アジア精神医学世界大会を開催して以来、アジアの精神医学会の交流の足場になっている(<http://www.afpa.asia/en/index.html>)。

4.6. 学会活動とアジア諸国との交流

「WPA横浜」のあとしばらくして、JSPN理事長の山内俊雄教授から国際交流に関するアドバイスを求められた。驚いたことに、それまで、JSPNには、国際交流に関する定期的な活動は企画されておらず、予算もほとんど計上されていなかった。国際交流に関する予算を計上すること、日本精神神経学会・総会で、少なくとも一つは英語でのシンポジウムを開催することを提案した。また、JSPNの英文のホームページの作成、国際交流活動に関して秋山剛先生を紹介させていただいた。秋山先生とは2002年末にワシントンDCで開催された世界銀行主催の「企業のメンタルヘルス」の会議でお会いしていた。

そうした中で、JSPNから、WPA東アジア地区代表(中国、韓国、日本、台湾)にご推薦いただき、私は2005年から6年間、WPA東アジア地区代表に就任した。山内俊雄先生には感謝する次第である。現在、日本精神神経学会の国際活動は、武田雅俊先生、神庭重信先生、秋山剛先生、国際交流に関心を持たれる若手精神科医のご尽力で極めて活発になっている。喜ばしい限りである。

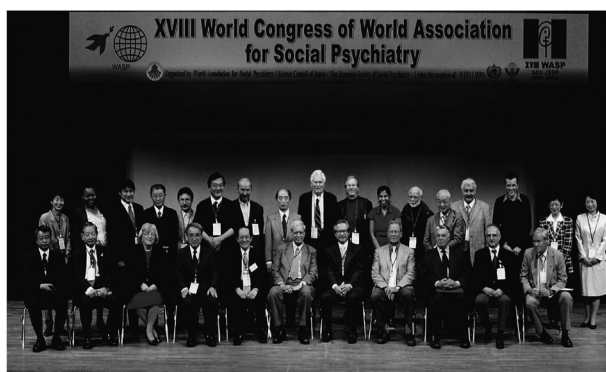
また、2003年2月に、神戸インスティテュートで第一回の「精神科医の学術能力開発研修会(仮訳)(Course for Academic Development of Psychiatrists:CADP)」が開催された。これに、Norman Sartorius, David Goldberg氏が講師として参加した。これは、日本の若手精神科医が学会での発表、司会、討論、ポスター発表を行う能

力を向上するためのまたとない研修の機会となった。WPA 横浜が開催されるまで、日本の若手精神科医は、国際学会に参加したり、そこで発表する機会はほとんどなかったのである。

CADP は、Sartorius 博士が毎年来日して、継続的に開催され、20 回を迎えている。

CADP の参加者の中から、若手精神科医の会 (Japan Young Psychiatrists Association: JYPO) が誕生して、JSPN の国際活動を支えている。私は、Sartorius 博士が JSPN の国際化に果たした役割は極めて大きいものであったと感じている。

私は、JSPN 以外にも、社会精神医学会の活動に参加した。2004 年には、神戸国際会議場で、第 24 回日本社会精神医学会と第 18 回世界社会精神医学会が、同時開催され、地元の責任者としての役割を果たした。



XVIII World Congress of World Association for Social Psychiatry October 27, 2004, Kobe, Japan

図 14 第 18 回世界社会精神医学会

- 2004 年 10 月 神戸
- 第 18 回世界社会精神医学会
- 第 24 回日本社会精神医学会と同時開催

4.7. 教育活動

大学教員の重要な活動は教育である。「国際保健学」の系統講義を始めたことは前に述べた。3 年目から、15 回の講義が、医学部の三年生に行えるようになった。また、学生の海外研修に関しては、事故の心配などから改善が検討された。結果、タイのマヒドン大学(Mahidol University)と大学間協定を結び、その枠の中で、タイへの学生の派遣を行うようになった。希望する学生は、事前の準備を行い、約 1 か月、タイで研修し、帰国後はそ

の結果を報告した。ICMR の研究室にたむろする学生も徐々に増えた。



図 15 学生の教育 (1)

- 国際保健の系統講義の導入
- 医学部 5 年学生の海外派遣の支援



図 16 学生の教育 (2)

- 国際交流センター客員教官による英語によるコミュニケーション能力の向上
- 前列右端 前田盛 医学部長
- 後列右端 外国人客員教授

疫学調査部門に大学院博士課程の学生を受け入れた。日本人以外に中国、モンゴルの留学生を受け入れた。中国からの国費留学生 Wang Xiang Dong(王 向東)氏は、優秀で論文は American Journal of Psychiatry や Psychiatry and Clinical Neurosciences に掲載された^{32),33)}。彼は、博士号習得後には、北京大学精神衛生研究所教授に就任した。WHO 西太平洋地域事務局・精神衛生担当官(WHO Regional Adviser in Mental Health :RAMNH)という私のポストの後任に Prof Helen Herrman が就任していたが、彼女は 2 年間で職を辞した。その後任として Wang Xiang Dong(王

向東)氏が就任し、10年以上にわたり RA/MNH として活躍した。

医学部以外にも、神戸大学国際協力研究科の教授を併任し、保健分野での国際協力に関心のある学生の指導をおこなった。

4.8. スマトラ沖地震と津波

2004年12月26日、スマトラ沖地震と、それに伴う津波被害が世界の広範な地域に発生した。その被害の規模と深刻さは未曾有のものであった。地震によって引き起こされた津波は、インドネシア、タイ、ミャンマー、インド、スリランカなどの国々で30万人以上の死者、行方不明者を出した。震度9.1の地震によって引き起こされた津波は、アフリカ東海岸にも達した。インドネシアにおける被害は甚大で、スマトラ島北部のアチェ州を中心に20万人以上の死者、行方不明者を出していた。神戸大学医学部は、被災地に調査団を送ることを決めた。私は、2005年1月23日、アイルランガ大学を訪問して調査団の受け入れの準備をした。ICMR 助教授を団長とする神戸大学チーム6名は、現地を訪問し、アイルランガ大学のチームと協力して被災地の難民キャンプで医療支援活動をおこなった。被災地は、交通が寸断され大変な状況であった。救援チーム派遣が可能となったのは、30年以上にわたる ICMR とインドネシアとの交流が背景にあったと言える³¹⁾。



図17 スマトラ沖 地震・津波被災者救援
▪ 2005年1月 スラバヤ アイルランガ大学神戸大学医学部・救援チーム

また、2月のおわりに、神戸大学新緑会館で「津波被災者の心のケアに関する国際シンポジウム (International Symposium on mental health care to Tsunami victims)」が開催された。インドネシアの大学関係者からスマトラ沖地震の報告がなされ、神戸大学からは、災害からの復興の経験、今後の支援が紹介された。マレーシア、タイ、インドなど津波被災国の精神医療関係者も参加した。日本からも、災害医学、国際支援に興味を持たれる多くの方に参加をいただいた。



図18 津波被災者の心のケアに関する国際シンポジウム
▪ 2005年2月27日(日曜日)
▪ 場所: 神戸大学医学部新緑会館
▪ 主催: 神戸大学

スマトラ沖地震の救援は、私の ICMR 教授としての最後を締めくくる活動になった。

3月に行われた私の最終講義のタイトルは、「神戸大学の11年—地震に始まり津波に終わる」であった。マニラから帰国するときには、予想もしなかった神戸の11年間であった。

V. 神戸大学の11年のまとめ

ICMRの教官として、およそ11年間にわたり、東南アジア諸国との国際交流に従事することができた。ここに職を得たことは大変な幸運であった。

初めは、感染症部門での交流、次いで災害医療における交流、終わりは精神医学の分野の国際交流に関与することができた。

2005年3月末で神戸大学を定年退職した。4月

1日から、郷里、福岡の西南学院大学人間科学部・社会福祉学科で精神保健学を担当することとなった。住居を探すため福岡に行ったときに福岡県西方沖地震が発生した。

VI. おわりに

私は、大学紛争の最中の昭和42年(1967年)に医学部を卒業した。医局講座制反対、大学院ボイコットなどのスローガンが叫ばれていた時代である。医局に依りかからずに道を見つけるしかなかった。そのために「糸の切れた凧、どこに落ちるか、風任せ」、良く言えば「人生万事塞翁が馬」で、予想もしない多彩な経験をさせていただいた。精神科臨床医、厚生省での医系技官、WHOでの国際公務員、日本の大学での国際保健学教授、キリスト教系私立大学での精神保健学の教授と予期しない挑戦の連続であった^{28),29),30)}。

夫々の場所で、数えきれない方々からの支援を受けた。精神科医としての出発点で抱いた、日本の精神医療への疑問が、挑戦の根底となっている。WHOでの経験から、日本の精神医学には、国際的な視点を持つこと、アジア諸国との交流が重要であると考えようになった。

大学を定年退職した現在も、精神医学分野におけるアジア諸国との国際交流活動・国際共同研究には引き続き参加している。本稿でも言及したが、神戸大学時代に芽を出したREAPとAFPAである。

それ以外にも、WPA科学研究部門「都市の精神保健」(WPA Scientific Section on Urban Mental Health)のメンバーの一員として活動を続けている。私は、昨年までSection Chairを担当した。Sartorius教授がCo-chairをされ、九大の加藤隆弘先生がSecretaryをされている。世界の人口の半数以上が大都市に居住するようになり災害と都市、居住者の孤立、依存症など世界の都市で精神保健の問題は重要性を増している(<https://www.wpanet.org/urban-mental-health>)。

WPA科学部門(Scientific section)は70以上に分かれて精神医学の多岐にわたる分野を網羅して

いる。各Sectionが、それぞれの分野のOpinion leader groupとして世界の精神医学を牽引する役割を果たしている。残念ながら、日本人精神科医の参加は少ないように見受けられる。日本の若い精神科医の先生方にWPA、AFPAの活動に関心を持ち積極的にご参加いただきたい。私は国際保健と同じく、精神医学の分野でも[Think globally and act locally]の心構えが大切だと思う。

私の経験が、若い精神科医の方々に、何らかの参考になれば幸いである。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない

謝辞

コロナ禍の巣ごもり状態で、他人との接触が制限される中、自分の過去の活動を振り返り「思い出すままに」を4回に分けて書かせていただいた。

機会を与えていただいた、武田雅俊先生には、重ね重ね、お礼を申し上げる次第である。

また、私の神戸大学時代の同僚、佐藤茂秋教授、川端真人教授には草稿に眼を通して助言をいただいた。感謝申し上げたい。記憶をもとに、思い出すままに書いたので独善的な個所、過ちも多いと思われる。御指摘いただければ幸いである。

この原稿が出版される頃には、コロナと異常事態が収まり、普通の生活が戻ることを祈るばかりである。

文献

- 1) Chong MY, Tan CH, Fujii S, Yang SY, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Sim K, Tsang HY, Shinfuku N: Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 58 (1) : 61-7.2004
- 2) 藤井千太、前田潔、新福尚隆：抗精神病薬の処方についての国際比較研究—東アジアにおける向精神病薬の国際共同処方調査 REAP

- (Research on East Asia Psychotropic Prescription Pattern) の結果から. 臨床精神医学, 32: 629-646, 2003.
- 3) 堀田 博: 神戸大学医学部附属医学研究・国際交流センター (ICMR) の紹介. 兵庫県医師会医学雑誌 43 (2), 48-52, 2000
 - 4) 神戸大学: 特定研究「兵庫県南部地震に関する総合研究」平成7年度 報告書 神戸大学, 1996
 - 5) 神戸大学: 特定研究「兵庫県南部地震に関する総合研究」平成8年度 報告書 神戸大学 1997
 - 6) 神戸大学: 特定研究「兵庫県南部地震に関する総合研究」平成9年度 報告書 神戸大学 1998
 - 7) 湖海正尋、新福尚隆: 外傷後ストレス障害 (PTSD) と身体表現性障害. 心療内科 2 (3), 193-197, 1995
 - 8) Kokai M, Fujii S, Shinfuku N, Edwards G : Natural disaster and mental health in Asia. Psychiatry and Clinical Neuroscience. 58 (2) :110-6. 2004.
 - 9) 国際協力事業団: インドネシア共和国 アイルランガ大学熱帯病センター建築計画 基本調査報告書, 株式会社 パシフィック コンサルタント インターナショナル 1996
 - 10) 国際協力事業団、平成11年度特別案件 (事前) 調査団報告書「災害総合保健医療コース (神戸大学医学部)」ペルー、メキシコ。平成11年6月29日—7月10日, 1999
 - 11) 新福尚隆: こころのケアと国際協力—私の経験. こころの科学 65 (1), 68-71, 1996.
 - 12) 新福尚隆、麻生克郎: 災害時におけるメンタルヘルスケア. 平成7年度厚生科学研究報告書, 神戸大学医学部国際交流センター・兵庫県立精神保健福祉センター, 1997
 - 13) Shinfuku N: To be a victim and a survivor of the great Hanshin-Awaji earthquake. J Psychosom Res.46 (6), 541-8, 1999.
 - 14) Shinfuku N: Disaster mental health: lessons learned from the Hanshin Awaji Earthquake. World Psychiatry. 2002; 1 (3): 158-9.
 - 15) 新福尚隆: 特集、災害精神医学の10年—経験から学ぶ—企画にあたって 精神医学, 48 (3), 229, 2006
 - 16) 新福尚隆: 阪神淡路大震災被災者の長期的健康被害、精神医学 48 (3) 247-254, 2006
 - 17) Shinfuku N: Post-traumatic somatic and psychological problems, Edited by Y.Ono, A. Janca, M Asai, N Sartorius ; Somatoform Disorders: Worldwide Perspective, Springer-Verlage Tokyo 1999
 - 18) Shinfuku Naotaka、Wang Xiangdong、Sugiyama Masahiro: Reevaluation of Psychopathology after Disaster- The Manifestation and Changes over Time. 神戸大学都市安全研究センター研究報告 2, 285-300, 1998.
 - 19) 新福尚隆: 地震災害被災者に関する医学的総合研究. 神戸大学都市安全研究センター研究報告 特別報告 2, 21-26, 1998
 - 20) 新福尚隆: 世界の精神医療の流れ. 心と社会 88 (28-2), 133-141, 1997
 - 21) 新福尚隆: 世界の精神医療と精神病院 - 日本の精神病院. こころの科学 79, 32-36, 1998
 - 22) N. Shinfuku: Mental health services in Asia: international perspective and challenge for the coming years. Psychiatry Clin Neurosci.52 (3) :269-74. Review.1998
 - 23) 新福尚隆: 国際的視点から見たアジアの精神医療と精神医学 - 現状と21世紀への展望、精神医学 40 (5), 464-472, 1998
 - 24) 新福尚隆、浅井邦彦: 世界の精神保健医療—現状理解と今後の展望. ヘルス出版東京、2001
 - 25) 新福尚隆: 時評 精神医学・精神医療における日本とアジア諸国との交流. 心と社会 33 (4),

63-72, 2002

- 26) 新福尚隆：世界の精神保健医療の動向と日本の特色（特集 世界の精神科医療の動向と日本の現状）. 日本精神科病院協会雑誌 21 (12), 1227-1231, 2002
- 27) 新福尚隆：アジアの精神医学・精神医療と精神保健の国際的課題. 臨床精神医学 31 (7), 745-753, 2002
- 28) 新福尚隆：精神医学をはじめた頃—思い出すまま. 仁明会精神医学研究, 17 (1), 2-15, 2019
- 29) 新福尚隆：精神科臨床から行政へ—思い出すままに. 仁明会精神医学研究, 18 (1), 32-48, 2020
- 30) 新福尚隆：思い出すままに（その三）—WHOの経験—. 仁明会精神医学研究, 18 (2), 22-47, 2021
- 31) Sumargono E, Hayashi Y, Tamura Y, Nishiguchi N, Yoshida T, Wada A, Shinfuku N, Kurosaka M, Maeda S : How to help Acehnese helping themselves? a note after a visit with Kobe University medical team. Kobe Journal of Medical Sciences (1-2) : 29-34, 2005
- 32) Wang X, Gao L, Shinfuku N, Zhang H, Zhao C, Shen Y. Longitudinal study of earthquake-related PTSD in a randomly selected community sample in north China. American Journal of Psychiatry. 2000; 157 (8) : 1260-6, 2000
- 33) Wang X, Matsuda N, Ma H, Shinfuku N : Comparative study of quality of life between the Chinese and Japanese adolescent populations. Psychiatry Clin Neurosci. 54 (2) :147-52, 2000

総説

アルツハイマー病に関連するタウ病変のプリオン様伝達について

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 三好功峰

要約

近年の研究によって、様々な神経変性疾患における異常タンパクのミスフォールディング、シーディング、凝集、線維形成、細胞間の伝達などのプリオン様性質が解明されている。また、実験動物においては、 α -シヌクレイン、タウ、アミロイド β などの異常タンパクが個体間で伝達することが明らかにされている。ヒトにおいてはアルツハイマー病の個体間の伝達の報告はない。しかし特殊な状況、つまり屍体由来の下垂体ホルモン接種や硬膜移植による医原性クロイツフェルド・ヤコブ病において、アミロイド β の個体間伝達が報告され、その後、タウについても同様の個体間伝達の可能性を示唆する報告がなされている。著者は以前の論文においてアミロイド β の個体間伝達に関して論じたが、本稿では、最近の実験動物やヒトにおけるタウのプリオン様伝達に関する文献について考察を行い、タウ病変の伝達を防ぐ方策について述べた。

Abstract

Many evidences indicate prion-like properties of pathological proteins, like misfolding, seeding, aggregation, fiber formation, and cell-to-cell propagation in various neurodegenerative diseases. Moreover, possible transmissibility of pathological proteins, like α -synuclein, tau and amyloid- β , was demonstrated in experimental animal. Transmission of amyloid- β in human was also demonstrated in the autopsied cases of iatrogenic CJD, induced by administration of contaminated cadaveric growth hormone or dura mater graft. In addition to this, some reports hypothesized transmission of tau pathology in human in iatrogenic CJD.

Literatures on transmission of tau pathology are reviewed in the present paper. And, prevention of transmission of tau, as well as amyloid β , is briefly discussed.

Key words: タウ、プリオン様タンパク、伝播、医原性CJD

Tau, Prion-like Protein, Transmission, iatrogenic CJD

I. はじめに

今日、多くの神経変性疾患は、プリオン様の性質をもつタンパクによるものと考えられるようになってきている。アルツハイマー病のアミロイド β やタウ、パーキンソン病や多系統萎縮症の α -シヌクレイン、種々のタウオパチーのタウ、ハンチントン病のハンチンチン、運動ニューロン病の

TDP-43などのタンパクは、プリオンと多くの点で類似した性質をもつことが次第に明らかになってきた。タンパクの異常な折りたたみ(ミスフォールディング)が生じ、そのような異常タンパクそれ自体が凝集核(シード)となって正常のタンパクを異常のものに変換し、不溶化し、凝集し、線維化して、蓄積するプロセスがみられる。さらには、異常タンパクは細胞間において伝達(transmission)され、 α -シヌクレイン、アミロイド β 、タウでは、プリオンと同様に、実験動物における個体間での伝達(感染)が知られている。それではヒトにおける個体間の伝達はいかがであろうか。

Prion-like Transmission of Tau Pathology in Relation to Alzheimer's Disease
Koho MIYOSHI, M.D., PhD.
Jinmeikai Research Institute for Mental Health
4-31 Koshimizu-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan 662-0864

筆者は、前論文^{46,47)}において α -シヌクレイン⁴⁶⁾やアミロイド β ⁴⁷⁾の個体間伝達に関して論じたが、本稿では、その続編としてタウ病変のヒトにおける伝達について、最近発表された文献の検討を通して考察を行うこととする。

II. 個体間伝達のエビデンス

1. ヒトにおけるタウの個体間伝達

今日、ヒトにおけるアルツハイマー病そのものの個体間伝達は、知られていない。アルツハイマー病に関連するアミロイド β のヒトにおける個体間伝達が注目されるようになったのは、この数年のことである。2015年、Jaunmuktane ほか³⁷⁾によって、英国でみられた医原性クロイツフェルト・ヤコブ病(iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease; 医原性CJD)においてアミロイド β の個体間伝達が明らかにされた。低身長に対する治療として行われた死後脳の下垂体成長ホルモンの注射により発症した医原性CJDの症例28例のうちの8例(36~51歳)においてアミロイド β の蓄積(血管アミロイドーシス、脳実質におけるアミロイド斑)がみられたことが報告されたのである。

低身長の成長ホルモン治療は、数年以上にわたる連日の注射によって成長ホルモンが投与されるものであるが、数年から数十年の潜伏期間の後に医原性CJDが発症し、アミロイド β の蓄積病変が出現したものとされた。また、この医原性CJDの原因となった成長ホルモンがプリオン、アミロイド β によって汚染されていたことも証明された。その後、硬膜移植^{2,21,31,33,43)}や外科的手術^{24,38)}などによる医原性CJDでも同様のアミロイド β の伝達(アミロイド血管症、アミロイド斑)が見られることが明らかとなった。

今日では、医原性CJDという特殊な状況において、アミロイド β がヒトにおいて個体間伝達が行なわれることを、多くの研究者が認めるに至っている^{2,10,18,21,24,31,33,37,38,39,43,47,55,58,59)}。

それではタウに関してはいかがであろうか。実験動物においては、個体間の伝達はあっても、ヒ

トにおいては、個体間伝達を認めたという報告はないとされてきた^{39,58)}。確かに、この領域の研究のきっかけとなったJaunmuktane ほか³⁷⁾の報告には、タウに関する記述はないし、その後の報告^{10,18,59)}も主にアミロイドーシスに重点が置かれている。しかし、それらの医原性CJDの報告例^{10,18,59)}を詳しく検討してみると、少数ではあるが、タンゲル形成やタウ蓄積による変性神経突起が認められたと記載されている。

それらの報告例は以下の通りである。Duyckaerts ほか¹⁸⁾は、フランスにおける成長ホルモン製剤による医原性CJD24例において、プリオンに関係があると思われる微細なタウの神経突起における蓄積のほかに、アルツハイマー病型のプレタンゲル、タンゲルが3例(年齢17、31、36歳)において認められたと報告した。この報告では、治療に用いられた成長ホルモンの残されたバイアルにタウ(あるいはアミロイド β)の存在が証明されている¹⁸⁾。また、Cali ほか¹⁰⁾は、各国からの報告された症例27例の医原性CJDにおいて、タンゲルが48%、タウ蓄積による変性神経突起が14%において認められたとしている。さらに、Ritchie ほか⁵⁹⁾は35例の成長ホルモンによる医原性CJDにおいて18例のアミロイドーシスを認めたが、クル斑に関連する微細なタウ顆粒は全例に見られ、そのうち、右下側頭葉に限局してタンゲル形成が認められた例があったと記載している。

このような報告は、医原性CJDという特殊な状況下ではあるが、タウにおいても、アミロイド β と同様なことが生ずる可能性を示している。

2. 実験動物におけるタウの個体間伝達

アミロイド β の実験動物における個体間伝達については、前論文⁴⁷⁾において詳しく述べた。ここでは、タウに関してのみ述べることとする。

1) アルツハイマー病のタウ

アルツハイマー病において蓄積するタウは3Rタウ、4Rタウである。動物実験においては、「ヒトのアルツハイマー病の脳抽出物」や「タウ線維」を、「遺伝子組み換えマウス」や「野生型マウス」の脳内に接種することによってマウスの脳内にタウの拡散や蓄積が生ずることが明らかにされている⁵⁵⁾。

Clavaguera ほか¹²⁾は、ヒトのアルツハイマー

病の死後脳の抽出物を遺伝子組み替えマウス (ALZ17)あるいは野生型マウスの脳内に接種して 6ヶ月後に、神経細胞においてタウの自己拡散 self-propagation が生ずることを認めた。また、Lasagna-Reeves ほか⁴⁴⁾は、アルツハイマー病の大脳皮質から得たタウのオリゴマーでも同様のことが生ずることを報告した。

その後、Guo ほか²⁹⁾は、アルツハイマー病脳から得られた“タウ線維”を野生型マウスの脳内に接種して多数のタウ封入体が出現することを認めた。若年の野生型マウスの海馬に接種すると 3-9ヶ月後に海馬歯状回、縫線核、乳頭体へ、6ヶ月後には青斑核にタウの蓄積が見られたとした。また、Narashimhan ほか⁵⁰⁾は、アルツハイマー病脳のタウ (AD-tau)を野生型マウスに脳内接種し、他の疾患 (PSP、CBD)からのタウによる結果と比較すると、神経細胞にそれぞれに異なったタウの蓄積を認めた。

以上を要約すると、「アルツハイマー病由来のタウ」を、「遺伝子組み替えマウス」あるいは「野生型マウス」の脳内に接種することによってタウ病変の出現の促進、あるいは伝達が認められたことになる。アミロイドβの場合⁴⁷⁾は、現段階では、野生型マウスでの個体間伝達は成功されていないが、腹腔内接種、静脈注射などによる伝達があることが知られている。タウに関しては、本来、タウ病変が出現することのない野生型マウスにおいて個体間伝達がみられたことの意味するところは大きい。

2) 他のタウオパチーのタウ

アルツハイマー病以外のいくつかの神経変性疾患においてタウの蓄積による病変が認められる。嗜銀性顆粒変性症 (AGD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD)では 4R タウが、ピック病 (PD)では 3R タウが蓄積する。また、「第 17 番遺伝子変異を伴う前頭側頭葉変性症：FTDP-17 (MAPT mutations)」では、遺伝子変異のあるタウ (とくに P301L, P301S)が原因となる。

これらの異常タウの実験動物における個体間伝

達は、「脳抽出物」や「タウ線維」の脳内接種によって遺伝子組み替えマウスや野生型マウスにおいて生ずることが知られている^{12,35,36,50,54)}。

また、遺伝子組み替えマウスの脳抽出物の“腹腔内接種”による脳内タウ蓄積の促進も報告されている¹²⁾。

嗜銀性顆粒変性症 (AGD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD)からの死後脳の抽出物を遺伝子組み替えマウス (ALZ17)あるいは野生型マウスの脳内に接種して 6ヶ月後にタウのプリオン様の拡散が生ずることが報告されており¹²⁾また、PSP、CBD からのタウを野生型マウスに脳内接種すると神経細胞にタウの蓄積が生ずることが明らかにされている⁵⁰⁾。また、P301S タウ遺伝子変換マウスの脳幹よりの抽出物を 3ヶ月令のマウスの腹腔内注射し 9ヶ月後に検索すると、対照群に比して脳内タウの蓄積を促進されていることが報告された。これは、造血、幹細胞を介して伝達したものとされた¹²⁾。

PFF 体 (Pre-formed fibril, 既形成原線維)のタウは培養細胞や生体内でタウのモノマーを凝集してタングルを形成することが知られた³⁵⁾し、大腸菌で合成した 4リピードタウ・プロトフィラメント (PFFs)である K18-PL を若年遺伝子組み替えマウス (P301L)の脳内接種 (海馬または前頭葉)に接種することで 9ヶ月後に主として神経原線維様封入体が形成されることも明らかとなった⁵⁴⁾。

また、Iba ほか³⁵⁾によってリコンビナント P301S 変異タウ線維、あるいは P301L 変異タウの 4 回繰り返し配列のあるものから作成した線維を、P301S 変異タウ遺伝子変異マウスの脳内に接種すると、そのいずれの線維においても、タウの蓄積を生じ、さらに神経連絡のある部位に伝達することが知られた。さらに、Iba ほか³⁶⁾は、P301S 変異タウ線維を P301S 変異タウ遺伝子組み替えマウスの青斑核に接種すると、3ヶ月後に青斑核とそれに連絡している視床下部、扁桃核、前頭皮質、脊髄にタウの伝達と蓄積が認められたと報告した。

タウに遺伝子変異のある FTDP-17 の脳からのタウ (P301S)を組み込んだ遺伝子組み替えマウスの脳抽出物を、野生型タウを組み込んだ遺伝子組み替えマウス (ALZ17)の脳内に接種した実験では、6-15ヶ月後にタウのフィラメント (野生型タウ)が、接種部位から離れた部位の神経細胞とオリゴデンドログリアにおける出現を認めたと報告されている¹¹⁾。これはマウスにおける個体間の伝達である。

III. タウのプリオン様性質

ここでタウに関する基本的な事項とプリオン様の性質について要約しておく。

1. 正常のタウ

タウ tau は、正常な神経細胞において、微小管関連たんぱく質 microtubule-associated protein,

MAPTである。軸索の微小管の安定と極性 polarity に関わり、細胞内輸送に関与している^{26,42)}。

遺伝子 MAPT は、第 17 染色体長腕 17q21 に存在し、16 個のエクソンで構成されている。エクソン 2、3、10 は選択的スプライシングされ、6 種類のアイソフォームができる。N 末端近傍領域には、N1 と N2 の 2 種類の挿入がある。タウ遺伝子のエクソン 2 と 3 にそれぞれコードされているが、欠損の有無によって ON 型(エクソン 2、3 の欠損)、1N 型(エクソン 3 の欠損)、2N 型(エクソン 2、3 が共に存在する)に分けられている。

一方、タウの C 末端側には、リピート領域(R1、R2、R3、R4)があり、微小管との結合と重合に関与して、微小管結合領域(microtubule-binding-domain, MBD)と呼ばれる。そのうちエクソン 10 にコードされている R2 の有無によって、4R 型(4 リピートタウ)と 3R 型(3 リピートタウ)のアイソフォームに分けられる^{1,26)}。

タウはたんぱく質として合成されたあとで、リン酸化、アセチル化、糖鎖修飾、ユビキチン化、ニトロ化など翻訳後修飾 post-translational modification を受ける。その内でも、タウのセリン、スレオニン残基におけるリン酸化は細胞内蓄積を促し、タングルの形成を促進する。

2. タウのシーディング、凝集、タングル形成

タウは、過剰なリン酸化によって微小管から遊離する。遊離したタウのモノマー monomer やそれが数個重合したオリゴマー oligomer は、それ自身が“凝集核(シード seeds)”²²⁾となり、正常に存在するタウを異常なタウに変換させる(シーディング seeding)。さらに球状の中間体 globular intermediate(非線維性オリゴマー)を形成する過程と、プロトフィブリル protofibril を経て、線維化するプロセスとがある。線維形成が進む過程において、タングルが形成される。タウが神経毒として作用をするのは、もっぱら、球状で非線維性のオリゴマーである⁵⁶⁾。このようなプロセスのきっ

かけとなるものとして老化、過酸化、神経炎症などが想定されている。

タングルは、電子顕微鏡で観察すると、10nm 幅で、80nm の周期で捻れのみられるフィラメント paired helical filament(PHF)や、捻れのすくない straight tubules から成り立っている。

その立体構造は、冷凍顕微鏡によって、タウのモノマーが 2 個つながったものが一単位となり、それが層状に積み重なって巨大な線維を形成することが明らかにされている²⁰⁾。

アルツハイマー病のタングルの構成要素は、3R タウと 4R タウである。 β シートをもつミスフォールドされたタウであり、3R と 4R タウが、互いに逆向きに配列したヘテロダイマー(heterodimer)を形成する³²⁾。

3. タウの細胞間伝達と髄液・血液中での存在

アルツハイマー病に関連したタウは、もっぱら神経細胞内(ことに軸索)においてみられるタンパク質である。したがって、タウの蓄積病変も主として神経細胞内において認められる。

タウのモノマーやオリゴマーは、神経細胞のなかでフリーに遊離した形、あるいは小空胞に取り込まれる形で存在する。このうちのあるものは、シードとしての能力を獲得して、正常のタウを自らと同じ異常なタウに変換する。

このような形で存在するタウは、細胞膜を貫通して、シナプス間隙に出ることができる。シナプス間隙において、小空胞に取り込まれた、あるいはフリーの形で存在するタウは、伝達先の細胞の膜に接着し、貫通し、あるいは、受容体による取り込みがおこなわれ、神経細胞の歯状突起あるいは胞体の核周囲に運ばれる。また、一部は、細胞—細胞間に存在するナノチューブを介して直接伝えられることも知られている²⁷⁾。

伝達された先の神経細胞においては、遊離したタウ、あるいはエンドソームやライソソームにとりこまれた形として存在するが、細胞質内に融出した異常なタウは、シードとして働く。つまり、正常

のタウを自分と同じ異常なタウに変換する。これはさらに線維化の過程に入って、タウ線維を形成してゆく。このような過程によって異常タウの細胞—細胞間の伝達がおこなわれる^{15,23,27,45,57,61,67}。タンゲルとなった巨大なタウ線維の姿で、細胞間における伝達がなされるわけではない。

細胞間伝播は細胞外にフリーに存在するタウによっても行われる。かつては、細胞外のタウは、細胞死に伴って出現するとされてきたが、今日では、上に述べたように遊離したタウ free tau として、あるいは、小胞 vesicle に取り込まれるかたちで髄液中に出ることが明らかになっている。このように神経細胞外に出現したタウは、シナプス以外の部位で、それに接する神経細胞や、グリア細胞に取り込まれる²⁵。さらには、血液脳関門を通り、血液中にも認められる³。

IV. アルツハイマー病とタウ

1. タウ病変

タウ病変は、老人斑 senile plaques (アミロイド斑 amyloid plaques) と共に、アルツハイマー病の病理診断のために必須の所見である。

タンゲル、つまり神経原線維タンゲル neurofibrillary tangles (NFTs) は、神経原線維変化 neurofibrillary degeneration と呼ばれるが、アルツハイマー病の特徴的な神経細胞の胞体内の嗜銀性線維の蓄積である。このような変化は、神経細胞の胞体やそれに続く神経突起(軸索、樹状突起)においてみられる。

神経基質(neuropil)においても、嗜銀性の線維が糸くず状をなして散在する。これはニューロピール・スレッド(neuropil threads, NTs) と呼ばれるが、神経突起においてタウの蓄積したものである。

また、老人斑においても、その周辺部にタウの蓄積した神経突起(ジストロフィー性神経突起 dystrophic neurites, DN) がみられる。このような老人斑は、神経突起性老人斑(neuritic plaques) と呼ばれる。神経細胞が死滅して細胞の輪郭が消失したあとでも、タンゲルのみが残ることがある

(ゴーストタンゲル Ghost tangles)。

これらの病変はいずれもタウ・フィラメントの蓄積による変化であり、Gallyas 染色により嗜銀性を示す。電子顕微鏡による検索では“対になった螺旋状のフィラメント (paired helical filaments, PHFs)”と“真っ直ぐなフィラメント straight filaments (SFs)”の2種類の線維で構成されている。

タンゲルが形成される前段階の変化としてプレタンゲルという状態がある⁶。これは、鍍銀性はないが(タンゲルの確認に用いられる Gallyas 染色では染らない)が、ヒト PHF—TAU 抗体(AT8)によって免疫組織化学的に認識されるリン酸化されたタウ(S202, T205)のことである。

2. 病変の拡がり方

アルツハイマー病のタウ病変の進展のパターンは、神経細胞間の伝達があり得ることを示唆するものである^{7,8}。ただ、タウ病変の拡散がすべて神経細胞間での伝達によってのみで行われるか否かは、明らかでない。

1) プレタンゲル・ステージ

アルツハイマー病においては、プレタンゲルの蓄積が脳幹において先行し、神経細胞間の伝達によって変化は、内嗅皮質、海馬に及び、さらに大脳新皮質に拡がるとされている^{6,9}。まず、青斑核と近縁の脳幹諸核に、プレタンゲルが蓄積し、その後、一定の順序で拡散することが明らかとなっており、これが最も初期の変化であると考えられている^{6,8,41}。

「プレタンゲル・ステージ a」(脳幹、ことに青斑核の神経細胞の軸索の胞体に近い部位におけるプレタンゲルの蓄積)、「プレタンゲル・ステージ b」(青斑核のノルアドレナリン細胞の細胞体、軸索、歯状突起などにプレタンゲルの蓄積)、「プレタンゲル・ステージ c」(以上の変化に加えて、上縫線核、前脳基底核の大細胞核、視床下部の結節乳頭核など脳幹部にプレタンゲルが出現する)の3段階に分けられる。次の大脳皮質においてプレタンゲルのみが見られる段階として「プレタンゲル・ステージ

Ia] (海馬傍回前部の嗅周囲皮質 transentorhinal cortex において青斑核からの軸索にプレタングルが蓄積する、しかしタングルは認められない)、「プレタングル・ステージ Ib」(海馬傍回前部の嗅周囲皮質の錐体細胞の胞体や歯状突起にプレタングルの蓄積を認める)などが続くとされている。

2) タングル・ステージ

Braak H ほか⁴⁾は、アルツハイマー病におけるタングル病変は一定のパターンをとって進行することを報告した。それによれば、大脳におけるタングルの出現の最も早い段階の「嗅周囲皮質ステージ entorhinal stages(ステージ I,II)」は、海馬傍回前部の嗅周囲皮質とその近縁に始まる変化であり、ついで「辺縁系ステージ limbic stage(ステージ III,IV)」において変化が辺縁系に及び、最も進行した段階は「等皮質ステージ isocortical stages(ステージ V,VI)」と呼ばれ、新皮質である等皮質に神経原線維変化が出現することを特徴とする。

神経原線維変化の出現(ステージ I)は、海馬傍回前部の嗅周囲皮質(transentorhinal region)の Pre-*a* と呼ばれる表層の嗅内細胞層(superficial entorhinal cellular layer)から始まり、さらに、嗅内細胞層の固有の部位、海馬 CA1、前脳基底部の大細胞核 magnocellular nuclei, 視床前背側核 anterodorsal nucleus にも変化が及ぶ。

つぎの段階(ステージ II)では、嗅周囲皮質における神経原線維変化はより著明となり、嗅内細胞層の固有の部位、海馬 CA1、前脳基底部の大細胞核、視床の前背側核の変化も軽度ながら認められる。等皮質(新皮質)isocortex には変化が見られない。

この時期(ステージ I,II)は、病変が嗅覚周囲皮質に限局しているので「嗅周囲皮質ステージ entorhinal stages」と呼ぶ。

そのあとの段階(ステージ III)では、それまで嗅周囲皮質に限定していた Pre-*a* 層の神経原線維変化は、深層の Pri-*a* や嗅内皮質にも及び、さらに海馬 CA1 や海馬支脚 subiculum の錐体細胞にも認められるようになる。この時期には、これらに接する側頭葉の等皮質の変化があっても軽微である。また、前脳大細胞核、視床前背側核、それに扁桃核にも軽度ながら変化がみられる。

次のステージ IV では、嗅周囲皮質、嗅内皮質の Pre-*a* 層に重篤な神経原線維変化がみられる。この領域の他の細胞層である Pri-*a* 層や Pre- β 層にも変化が及ぶ。海馬 CA1、海馬支脚にも多数の神経原線維変化が出現する⁹⁾。側頭葉新皮質の変化は軽度であり、第3層の神経細胞にわずかの神経原線維変化が

みられる程度である。扁桃核の基底外側核、前障、被殻、側坐核、視床の正中核や前背側核、結節乳頭核にも変化がある。

ステージ III,IV は、「辺縁系ステージ limbic stage」と呼ばれるが、この時期は、嗅内皮質と嗅周囲皮質の Pre-*a* 層の変化が目立ち、加えて海馬の中等度の変化がみられるが等皮質の変化は軽度である。

ステージ V では、Pre-*a* 層には、神経原線維変化、ゴーストタングルが多数出現し、その層の深部にある Pre- β 層、Pre- γ 層、さらには傍海馬支脚や周海馬支脚にも変化が認められる。海馬の全域に変化が生じ、海馬鉤にも広がる。この時期には、新皮質の障害は著しいが、病変が軽度なときには、脳梁膨大後部皮質、側頭葉底面と後部、後頭葉などに限定する。島の前下部や眼窩前頭皮質などの変化がそれに続いて現れる。さらに進行すると、第1側頭回を除いた側頭葉皮質の第3層に多数の神経原線維変化が認められる。この時期には、一次知覚野の神経細胞における神経原線維変化は軽度であって、第3層、第5層の神経細胞に限定される。皮質下核での変化が重篤である。前障の扁桃核の近い部位の変化は著しい。視床の前背側核、前腹側核、視床下部、黒質稠密部にも変化が見られる。

最も進行した段階(ステージ VI)では、以上に述べた部位における神経原線維変化の出現はさらに目立つ。Pre-*a*、Pri-*a* の神経細胞の脱落は著しく、神経原線維変化はゴーストタングル化し、ときにグリアに取り込まれる。海馬の傍海馬支脚や周海馬支脚の小細胞層では、多くの神経原線維変化が網状となる。この時期を区別する標識は、海馬の歯状回の顆粒細胞に神経原線維変化がみられることである。海馬支脚における神経原線維変化を含む神経細胞の数は少ないが、それぞれの細胞内の変化は著しい。等皮質において他の層に比べて第5層に神経原線維変化が少ないために、その層が強いコントラストを形成している。これは第 VI ステージを区別する標識とされる。とくに後頭部の有線野においてみられるが、一次運動野では目立たない。皮質下諸核の変化は第 V ステージと同様で重篤である。視床においては網様体核、視床下部では外側漏斗核にも変化がみられる。ステージ VI は錐体外路系に変化があることが特徴である。線条体の大型神経細胞の殆ど、中型神経細胞の相当数に神経原線維変化がみられる。それに加えて黒質のメラニン含有細胞にこの変化が認められる。等皮質の重篤な変化がみられるのが、ステージ V,VI の特徴であり、そのため「等皮質ステージ isocortical stages」と呼ばれる。

3) 皮質下諸核のタングル

Ohara ほか(1996)⁵²⁾によれば、タングルの出現は、皮質下諸核において一様ではない。

アルツハイマー病の皮質下諸核の神経細胞におけるタングル(Galyas-Braak 法による鍍銀染色)の出現率(タングル含有細胞の全細胞における比率)は、“高度”(マイネルト基底神経核 88.3%、縫線核 44.1%、視床前核 33.4%、青斑核 28.7%、前障

28.7%)であり、ついで、“中等度”(視床前腹側核14.7%、被殻13.9%、黒質稠密帯11.5%、視床外側核9.2%)、“軽度”(黒質網様帯11.5%、淡蒼球0.54%、視床下核1.03%)、“まれ”(赤核0.2%)の4群に分けられる⁵²⁾。

このように青斑核(ノルエピネフリン系)の病変は高度のグループに属するが、その他コリン系、セロトニン系の神経細胞にも、タングルの出現は多い。

3. 病変の拡散からみえる神経細胞間での伝達

青斑核と海馬傍回といった互いに距離の離れた部位の病変が、共にもっとも早期にみられるのは、両者の神経細胞間におけるプリオン様伝達という直接的な拡散が生ずるためとされている。Braak Hほか^{7,8)}は、系統発生的に新しく、長い軸索を持ち、髄鞘の完成の遅い神経細胞の軸索部分にタウ蓄積を生じやすく、青斑核から海馬傍回前部の嗅周囲物質へ伝達は、そのような青斑核の神経細胞の長い軸索を介して行われるとした^{5,13,48)}。また、嗅神経への伝達も同様の理由で初期に発現するのも同様の理由であるとしている。

そのことに関連して、腫瘍のため脳の一部が切除されたアルツハイマー病症例の報告¹⁷⁾での特異な所見が注目された。この症例では、大脳全域にアミロイド β の蓄積がみられるものの、タウに関しては、切除のために神経伝導路が絶たれた部位においては、その蓄積が認められず、神経細胞間伝達の存在を支持するものとされた。

もちろん、タウ病変の拡散が、全て、神経細胞間の伝達のみで生ずるとまでは言えない。やはり、タウ病変の生じやすい神経細胞のタイプ(選択的易傷性 selective vulnerability)があって、それが病変の拡がりのパターンに関係していると考えられる余地がある。しかし、今日、アルツハイマー病のタウ病変が一定の順序で拡散するのは、神経細胞間での伝達がその一因であると考えられている。

V. アルツハイマー病の異常タンパク

1. アミロイド β

アミロイド β とタウの蓄積による病理は、アルツハイマー病において必発であることを考えると、これらの病変が単に偶発的な合併であるとは考えにくい。実際、タウとアミロイド β の間にはいくつかの特別な関連があることが知られている。

アミロイド仮説(Amyloid hypothesis)⁶²⁾は、アルツハイマー病において、アミロイド β の蓄積がタウ病変、シナプスの変性、神経炎症の引き金となるとするものである。

神経細胞のシナプスにおいてアミロイド β のオリゴマーがタウの過剰なリン酸化⁶⁸⁾を引き起こすこと、タウの蓄積や線維化を促進することも報告されている^{63,64)}。また、アミロイド前駆体タンパクの過剰産生がタウ線維の受容体として働き、その凝集や伝播に関連すると考えられているし^{40,65)}、アミロイド β が炎症やシナプスの障害を引き起こし、それがタウのクロスシーディングの原因となる可能性も考えられている¹⁶⁾。

このようにアミロイド β がタウ病変に先行するとされているが、タウ病変が先行するという報告⁶⁾もあって、アルツハイマー病においてアミロイド β とタウのいずれが主役であるか議論のあるところである。また、両者はそれぞれ独立した病理であり、アミロイド β 自身が直接タウの病理に関わるという証拠はないとする考えもある^{32,40)}。

実際、アミロイド斑がみられないでタウ病変のみが主体となる病態が知られており、かつて tangle-only dementia と呼ばれていた。今日では、「原発性年齢関連性タウオパチー primary age-related tauopathy (PART)」¹⁴⁾という名称が定着している。この病態において蓄積するタウは、アルツハイマー病の場合と同様の 3R、4R タウである。これを、アルツハイマー病のアミロイド β の蓄積のない亜型とみなすとすれば、アルツハイマー病のアミロイド β 仮説は再検討を迫られることになる。

2. TDP-43

また、アルツハイマー病において蓄積する第3のタンパクとして、TDP-43(Transactive response DNA binding protein of 43kDa)が近年注目されつつある⁵¹⁾。このタンパクは、「運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭葉変性症」や「筋萎縮性側索硬化症」に関連するタンパクとして知られているが、しばしばタウ病変やアミロイド病変に合併し、80歳以上の高齢者において、扁桃核、海馬、中前頭回などに蓄積し、認知障害の原因となる。この病態は「辺縁系年齢関連性 TDP-43 脳症 limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy(LATE)」と呼ばれ、高齢者で臨床的にアルツハイマー病と診断されているもののうち20 - 50%を占めるとされている⁵¹⁾。

VI. プリオンとの関係

1. アルツハイマー病病変をともなうプリオン病

下垂体成長ホルモン投与における医原性CJDにおいて、アミロイド β やタウの蓄積などアルツハイマー病でみられる病変が出現することに関連して考慮すべきことは、CJDにおいては、アミロイドやタウの蓄積などアルツハイマー型病理が見られることが稀ではないことである^{53,66)}。プリオンが細胞内のアミロイド β と結合して、エクソソームに取り込まれて分泌されやすい形に変化することで、アミロイド β の蓄積を引き起こすとの報告³⁰⁾もなされている。ことに点突然変異(M129V, E200Kなど)のあるタイプの遺伝性プリオン病で、アルツハイマー病変の合併が多いことが知られている。したがって、医原性CJDの原因となったのが、このような“点突然変異のあるプリオン”であった可能性も考慮しておく必要がある。

成長ホルモン製剤の投与による医原性CJDにおいて、アミロイド β やタウ病変がみられたことは、このようなプリオンとの関係による極めて特殊な事象であるか、それとも、アミロイド β やタウそのものが個体間で伝達されたものか、検討されるべき余地が残されている。

2. アミロイド β やタウのプリオンとの類似点

クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ヒツジのスクレーピー、ニューギニアのクルなどは異常型プリオンの蓄積が原因となる疾患である。

異常型プリオンと正常に存在するプリオンのアミノ酸組成は同じであるが、立体的な折りたたみ構造が異なっている。異常型プリオンにおいては異常な折りたたみ(ミスフォールディング)がなされ、 β シートを多数含んでいる。また、不溶化されて凝集体を形成する。このような異常なプリオンは、自分の構造を凝集核(シード)として正常なプリオンを異常なプリオンに変換する(シーディング)。異常なプリオンは細胞間や、個体間の伝達が行われ病変は拡散して行く。プリオンにおいてはヒトにおいて個体間の伝達が行われることが知られている。

一方、タウ、アミロイド β 、 α -シヌクレインにおいては、プリオンとの類似点として、1)正常タンパクを異常なタンパクに変換するシーディング作用、2)異常なタンパクは細胞間で伝達する能力、があるという特徴がある^{28,34,60)}ものの、プリオンと違って、ヒトにおける個体間での伝達はないと考えられてきた。そのため、これらのタンパクは、“プリオン”とは別の名称、例えば、プロパゴン propagon、プリオノイド prionoid、プリオン様タンパク prion-like protein などが、しばしば用いられてきた。

アルツハイマー病やパーキンソン病のプリオン病との類似に関しては、プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査班・日本神経学会より2020年に発表された「プリオン病感染予防ガイドライン」⁵⁸⁾にもとりあげられている。

VII. タウやアミロイド β の個体間伝達をなくするために

プリオン病のように、アルツハイマー病においてもヒトにおいて明らかな個体間伝達(感染)があるか否かということはきわめて重要な問題である。

もし、プリオンと同じレベルにおいて、個体間伝達の危険性があるということになると、医学的にも社会的にも、その衝撃は大きい。しかし、実際には、これまで、アルツハイマー病そのもののヒトにおける個体間伝達は報告されたことはない。

最近明らかにされたのは、あくまで、医原性CJDという特殊な条件下でのアミロイドβ病変の伝達であり、タウに関しては、その疑いレベルである。しかし、実験動物における個体間伝達の事実を考慮すれば、ヒトにおいても、これらの異常タンパクのヒトにおける個体間での伝達が生ずる可能性は皆無であるとはいえない。現在知られている知見に基づいて判断できるのは、ここまでする。

ただ、万一、個体間での伝達があり得ても、それがアルツハイマー病の発症のすべての原因であるという訳ではない。プリオン病の場合と同様に、孤発性、遺伝性の発症が主流であり、医原性の発症というのは特殊であり、あくまで例外的なことと思われる。

しかし、もし、ヒトにおいて、万一にでも、個体間伝達の危険性があるとすれば、それを防ぐ方策が取られるべきである。移植治療(硬膜移植、角膜移植など)においては、血中や髄液中のタウやアミロイドβの濃度の高かった高齢者からの組織を用いることを避けるとか、脳神経外科においてアルツハイマー病患者の手術に用いられた器具はプリオンに対するレベルの洗浄を行うといったことは直ぐにもできることである。プリオン病では、実験動物において伝達性を失わせるレベルの不活性化のため、2%次亜塩素酸ナトリウム、高濃度アルカリ洗浄剤、2%ドデシル硫酸ナトリウムを含む水酸化ナトリウムなどによる洗浄が推奨されている。

アミロイドβ、タウの医原性CJDにとまなう個体間伝達は、これまで知られているところでは、数年から時には数十年の潜伏期間がある。したがって、異常タンパクの侵入に対する防衛的対応が必要なのは、高齢者よりも、むしろ生命予後の長い

若年者においてである。このことは潜伏期の短いプリオン病の場合と異なる点である

一方、血液、分泌物、排泄物への接触などによる個体間伝達の報告はない。したがって、これらのことについて、いま、直ちにプリオン・レベルの対応が必要とまではいえない。

今後の研究の展開をみながら、個体間伝達を防ぐ基本的な方策が立てられてゆくことが必要であるが、今のところ、過剰に対応する必要がある訳ではない。ただ、アルツハイマー病の診療に関わる医療関係者には、これまで知られることが少なかったアミロイドβ、タウのプリオンの性質についての適切な知識を持って頂くことは、きわめて重要なことである。

後記：

「伝達」という用語は、Transmissionの訳語である。前論文においては、「伝播」と訳したが、その後刊行された「プリオン病感染予防ガイドライン」(2020年：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査班・日本神経学会)⁵⁸⁾における記載に準じて、本稿では「伝達」と訳した。

文献

- 1) Avila J, Jimenez JA, Sauas CL, et al.: Tau structures. *Front Aging Neurosci.*8.262. doi:10.3389/fnagi 2016, 00262
- 2) Banerjee G, Adams ME, Jaumuktane Z, et al.: Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Ann Neurol* 85, 284-290, 2019
- 3) Banks WA, Kovac A, Majerova P, et al.: Tau proteins cross the blood-brain barrier. *J Alzheimers Dis* 55, 411-419, 2017
- 4) Braak H & Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropath* 82, 239-259, 1991
- 5) Braak H, Braak E: Development of Alzheimer-related neurofibrillary tangles in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropath* 92, 197-201,

- 1996
- 6) Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 70 (11) :960–9. 2011
 - 7) Braak H, Del Tredici K: Alzheimer's pathogenesis. Is there neuron-to-neuron propagation? *Acta Neuropath* 121, 589-595, 2012
 - 8) Braak H & Del Tredici K: Potential pathways of abnormal tau and α -synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8:a023630. doi:10.1101/cshperspect.a023630 (2016)
 - 9) Braak H, Del Tredici K: From the entorhinal region via the prosubiculum to the dentate fascia. Alzheimer Disease-related neurofibrillary changes in the temporal allocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 79, 163-175, 2020
 - 10) Cali I, Cohen ML, Halk S, et al.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with amyloid- β pathology :an international study. *Acta Neuropath Commun* 6:5.2018
 - 11) Clavaguera F, Bolmont T, Crowther A, et al.: Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol* 11, 909-013, 2009
 - 12) Clavaguera F, et al.: Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 9535-9540, 2013
 - 13) Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, et al.: From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropath* 139:3–25, 2020
 - 14) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al.: Primary age-related tauopathy (PART). A common pathology associated with human aging. *Acta Neuropath* 128, 755-766, 2014
 - 15) Demaegd K, Schymkowitz J, Rousseau F: Transcellular spreading of tau in tauopathies. *ChemBioChem.* 19, 2424-2432, 2018
 - 16) Dutta M, Chutia R, Mattaparthi VSK: Cross-seeding interaction between amyloid β and tau protein can enhance aggregation. *Current Biotechnology* 6, 273-279, 2017. doi : 10.2174/2211550105666160826151858 (2017)
 - 17) Duyckaerts C, et al.: Dissociation of Alzheimer type pathology in a disconnected piece of cortex. *Acta Neuropath* 93, 501-507, 1997
 - 18) Duyckaerts C, Sazdovitch V, Ando K, et al.: Neuropathology of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease and immunoassay of French cadaver-sourced growth hormone batches suggest possible transmission of tauopathy and long incubation periods for the transmission of Abeta pathology. *Acta Neuropath* 135, 201-212, 2018
 - 19) Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, et al. Induction of cerebral beta-amyloidosis.: Intracerebral versus systemic Abeta inoculation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106, 12926-12931, 2009
 - 20) Fitzpatrick AWP, Falcon B, He S, et al.: Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease brain. *Nature* 547, 185-190.2017
 - 21) Frontzek K, Lutz MI, Aguzzi A, et al.: Amyloid - β pathology and cerebral

- amyloid angiopathy are frequent iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *Swiss Med Wkly*.2016.PMID: 26812492
- 22) Furman JL, et al.: Widespread tau seeding activity at early Braak stages. *Acta Neuropath* 133, 91-100, 2017
- 23) Garrett S, Gibbons, Virginia M. Y. Lee, MBA et al.:Mechanisms of cell-to-cell transmission of pathological tau: *JAMA Neurol* 76:101-108.2019
- 24) Giaccone G, Madena E, Marucci G, et al.:Iatrogenic early onset cerebral amyloid angiopathy 30 years after cerebral trauma with neurosurgery. Vascular amyloid deposits are made up of both A β 40 and A β 42. *Acta Neuropath Commun* 7:70.2019. PMID 31046829
- 25) Gibbons GS, Lee VMY, Trojanowski JQ:Mechanisms of cell-to-cell transmission of pathological tau.*JAMA Neurol* 76, 101-108, 2019
- 26) Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, et al.: Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau consisting four tandem repeats:differential expression of tau protein mRNAs in human brain.*EMBO J* 8, 393-399, 1989
- 27) Goedert M, Clavaguera F, Nolnay M:The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases.*Trends in Neuroscience*.33, 317-325, 2010. doi:10.1016/j.tins.2010.04.003
- 28) Gomez-Gutierrez R, Morales R: The prion-like phenomenon in Alzheimer's disease. Evidence of pathology transmission in humans.*PLOS Pathogens*. 16 (10) : e1009004. doi.org/10.1371/journal.ppat.1009004 (2020)
- 29) Guo, J. L. et al. Unique pathological tau conformers from Alzheimer's brains transmit tau pathology in nontransgenic mice. *J. Exp. Med.* 213, 2635–2654 2016.
- 30) Haigh C: Doubling-down on prion protein function in Alzheimer's disease.*Science Translational Med* 03 Jul 2029. Doi:10.1126/scitransmed.aay3567 (2019)
- 31) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al.:Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy.*Acta Neuropath* 132, 313-315, 2016
- 32) Hasegawa M:Molecular mechanisms in the pathogenesis of Alzheimer's disease and tau-prion-like seeded aggregation and phosphorylation, *Biomolecules* 6, 24; doi:10.3390/biom6020024 (2016)
- 33) Herve D, Porche M, Cabrejo L, et al.:Fatal A β cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years.*Acta Neuropath* 135, 801-803, 2018
- 34) Hock EM, Polymenidou M:Prion-like propagation as a pathogenic principle in frontotemporal dementia. *J Neurochem* 138 (suppl 1) 163-183, 2016
- 35) Iba M, et al.: Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *J Neurosci* 33, 1024-1037, 2013
- 36) Iba M, McBride JD, Guo JL, et al.: Tau pathology spread in PS19 tau transgenic mice following locus coeruleus (LC) injections of synthetic tau fibrils is determined by the LC's Afferent and efferent connections. *Acta Neuropath* 130, 349-362, 2015
- 37) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et

- al.:Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 525, 247-250, 2015
- 38) Jaunmuktane Z, Quaegebeur A, TAaipa R, et al.:Evidence of amyloid- β cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery.*Acta Neuropath* 135, 671-679, 2018
- 39) Jaunmuktane Z, Brandner S: The role of piron-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Neuropath Appl Neurobiol* 46, 522-545, 2020
- 40) Kametani F, Hasegawa M: Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018. doi.org/10.3389/fnins.2018.00025
- 41) Kelly SC, He B, OPerez SE, et al.:Locus coeruleus cellular and molecular pathology during the progression of Alzheimer's disease.*Acta Neuropath comm/* (2017) 5:8. doi.10.1186/s40478-017-0411-2.
- 42) Kolarova M, Garcia-Sierra F, Bartos A, et al.: Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. *International J Alzheimer's Dis* (2012). Doi:10.1155/2012/731526.
- 43) Kovacs GG, Lutz M, Ricken G, et al.:Dura mater is a potential source of A β seeds.*Acta Neuropath* 131, 911-923, 2016
- 44) Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Sengupta U, et al.:Alzheimer brain-derived tau oligomers propagate pathology from endogenous tau. *Sci Rep* 2, 700, 2012. doi:10.1038/srep00700
- 45) Merezhko M, Uronen RL and Huttunen HJ, et al.: The cell biology of tau secretion. *Front. Mol. Neurosci.*, 23 September 2020 | [https://doi.org/ 10.3389/fnmol.2020.569818](https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.569818)
- 46) 三好功峰：パーキンソン病のタンパク質ミスフォールディングとプリオン仮説. *仁明会精神医学研究* 18 (1), 72-83, 2020
- 47) 三好功峰：アルツハイマー病アミロイド β のプリオン様伝播の可能性について. *仁明会精神医学研究* 18 (2), 48-57, 2021
- 48) Mudher A, Colin M, Dujardin S, et al.:What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? *Acta Neuropath commun* 5:99.doi:10.1186/s40478-017-0488-7 (2017)
- 49) Myer-Luehmann NM, Coomaraswamy J, Bolmont T, et al.:Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* 313, 1781-1784, 2006
- 50) Narasimhan, S. et al. Pathological tau strains from human brains recapitulate the diversity of tauopathies in nontransgenic mouse brain. *J. Neurosci.* 37, 11406–11423, 2017
- 51) Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al.:Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE).*Consensus working group report. Brain* 142, 1503-1527, 2019
- 52) Ohara K, Takauchi S, Miyoshi K, et al.:A morphometric study of subcortical neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuropath* 16, 231-238, 1996
- 53) Parovkova F, Zee Jvd, Dillan L, et al.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other proteinopathies in comorbidity.*Front Neurol.* Doi.org/10.3389/fneur.2020.59619 (2020)
- 54) Peeraer, E. et al. Intracerebral injection of preformed synthetic tau fibrils initiates widespread tauopathy and neuronal loss in the brains of tau transgenic mice. *Neurobiol. Dis.* 73, 83–95, 2015

- 55) Peng C, Trojanowski JO, Lee VMY: Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. doi:org 10.1038/s41582-020-0333-7
- 56) Penke B, Szucs M, Bogar F: Oligomerization and conformational change turn monomeric β -amyloid and tau proteins toxic. Their role in Alzheimer's pathogenesis. *Molecules* 2020, 25, 1659; doi:10.3390/molecules25071659 (2019)
- 57) Perez M, Avilla J, Hernandez F: Propagation of tau via extracellular vesicles. *Front. Neurosci.*, 02 July 2019. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00698>
- 58) プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班・日本神経学会：プリオン病感染予防ガイドライン 2020
- 59) Ritchie DL, Adlard P, Peden AH, et al.: Amyloid- β accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. *Acta Neuropath* 134, 221-240, 2017
- 60) Ritchie D, Barria MA: Prion disease. A unique transmissible agent or a model for neurodegenerative diseases? *Biomolecules* 2021.11, 207, doi:org/10.3390/biom11020207
- 61) Ruan Z, Pathak D, Kalavai SV, et al.: Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles spread tau pathology in interneurons. *Brain* 144.288-309.2021
- 62) Selkoe DJ, Hardy J: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8, 595-608, 2016
- 63) Shin WS, Di J, Cao Q, et al.: Amyloid β -protein oligomers promote the uptake of tau fibril seeds potentiating intracellular tau aggregation. *Alzheimer's Res Ther* 11.86. doi:org/10.1186/s13195-019-0541-9 (2019)
- 64) Shin WS, Di J, Murray KA, et al.: Different amyloid- β -assemblies have distinct effects on intracellular tau aggregation. *Front Mol Neurosci.* /doi.org/10.3389/fnmol.2019.00268 (2019)
- 65) Takahashi M, Miyata H, Kametani F, et al.: Extracellular association of APP and tau fibrils induces intracellular aggregate formation of tau. *Acta Neuropath* 129, 895-907, 2015
- 66) Tousseyn T, Bajsarowicz K, Sanchez H, et al.: Prion disease induces Alzheimer's disease-like neuropathologic changes. *J Neuropath Exp Neurol* 74, 873-888, 2015
- 67) Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, et al.: The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. (2017) 12:5 DOI 10.1186/s13024-016-0143-y
- 68) Wu HY, Kuo PC, Wang YT, et al.: β -amyloid induces pathology-related patterns of tau hyperphosphorylation at synaptic terminals. *J Neuropath Exp Neurol* 77, 814-826, 2018
-

総説

中枢神経系および全身性の疾患における大脳白質病変の臨床的意義. Ⅲ. 大脳白質病変を呈する中枢神経系の感染症などについて

医療法人桂信会 羽原病院、一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 江原嵩
医療法人甲風会 有馬温泉病院 河上靖登
医療法人桂信会 羽原病院 羽原弘造、羽原由恵

和文抄録

大脳白質病変は、主に大脳皮質下白質と側脳室周囲深部神経細胞群、およびその周囲の白質に於いて、遺伝性・代謝性・中毒性・感染性・外傷性などの原因に因り惹起された脳小血管症が強く関与して、神経細胞体と神経線維およびグリア細胞のアストロサイトにおける機能的および形態的な病的変化が発生している病態にあり、その結果として、種々の神経症候と神経心理症候、すなわち運動機能異常・認知症・認知機能障害・高次脳機能障害などの臨床症候が惹起されると考えることが出来る。そこで、本総説では、主に中枢神経系の感染症と頭部外傷によって惹起された大脳白質病変について、特異的な臨床症候の発生機序・脳内発症部位(主座)・神経ネットワーク機構の機能異常などについて考察した。

英文抄録

Leukoaraiosis is a disorder originated from functional and morphological changes of the neurons, neuronal fibers and astrocytes of the glial cells which are strongly related with cerebral small vessels afflicted by hereditary, metabolic, toxic and infectious causes in the cerebral subcortical white matter and in the white matter surrounding the deep neuronal nuclei in the vicinity of the cerebral ventricles. It is conceivable that the above mentioned processes given rise to various neuronal and neuropsychological signs, namely the higher brain dysfunction. The authors study interrelated functional abnormalities of the neuronal network mechanisms, including their occurring mechanism of their unique clinical signs.

Key words: leukoaraiosis, infectious disease, neural network mechanism, higher brain dysfunction.

I. はじめに

大脳白質病変は、脳血管障害・アルツハイマー型認知症・神経変性疾患などの中枢神経疾患の症例のみならず、健常高齢者における脳の加齢性変化としても認められる生理的変化でもあり⁴⁾³⁹⁾、

死後剖検脳組織病理研究をはじめ、頭部MRIやCTの脳形態画像と脳機能画像などによる臨床研究や、臨床症候の発症機序や経過に関する膨大な研究が蓄積されている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²⁹⁾⁴²⁾。しかるに、大脳白質は、大脳の皮質と深部の神経核群における神経細胞体の軸索と樹状突起の神経線維および神経線維上の受容体と、グリア細胞のアストロサイト、加えて脳小血管などから成る組織であり、記憶・思考・感情・会話・認知機能・行為遂行・運動機能などを司る「神経ネットワーク機構 neural network mechanism」に携わっていると考えられている³⁾⁴⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾⁴⁰⁾。

Clinical significance of cerebral white matter findings Ⅲ. CNS Infections disease

Takashi EBARA, MD, PhD¹⁾³⁾, Yasuto KAWAKAMI²⁾, Kozo HABARA¹⁾, Yoshie HABARA¹⁾

1) Habara Byouin, 2) Arima Onsen Byouin, 3) Jinmeikai Research Institute for Mental Health

1) 〒598-0046 Department of Neurology, Habara Byouin, Osakafu Izumisano-shi 1-1-4.

TEL 072-466-3881. Fax 072-465-4001.

しかるに、大脳白質病変は、頭部外傷・各種の脳炎や脳症・中枢神経変性疾患・種々の脳血管障害・遺伝性の脳小血管症などの血管性認知症や・中枢神経疾患のみならず、高血圧症・糖尿病・慢性腎不全・慢性心不全・免疫疾患・慢性腎透析療法などの全身性疾患においても認められる疾患非特異的な異常所見であることより¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾、各疾患における発症原因としての可能性も否定できないが、臨床症候や臨床経過の増悪性因子・修飾因子・複雑化因子と考えるのが一般的であろう²⁾⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

そこで、本総説では、大脳白質病変を呈する中枢神経疾患を紹介し、原因疾患(基礎疾患)・大脳白質病変の発症部位・臨床症候・臨床経過などとの関係や特徴について展望する。

II. 中枢神経系の感染症

自然界には、極めて多種類の細菌・ウイルス・スピロヘータ *spirocheta* などが存在し、ヒトからヒトへの感染のみならず、牛・犬・ネズミ・鳥・コウモリ・蚊・ダニ・シラミなどが感染動物・保菌動物・中間宿主となってヒトに感染し、脳炎・脳症・脳脊髄膜炎などが発症する場合も多い¹⁸⁾¹⁹⁾²³⁾²⁷⁾³²⁾³⁵⁾³⁷⁾⁴⁴⁾。なかでも、①レプトスピラ(ワイル病)、②スピロヘータ(梅毒)、③ヘルペス(帯状疱疹)、④ヒト免疫不全ウイルス *human immunodeficiency virus*(HIV)脳症、⑤ボレリア

Borrelia(ライ病)、⑥プリオン *Prion*(クロフェルト-ヤコブ病 *Creutzfeldt-Jakob disease*)などの感染による中枢神経系の疾患が、とりわけ重要かつ重篤な感染症とされている(表 1)²³⁾。

1. 脳炎 *encephalitis*、髄膜炎 *meningitis*、脳脊髄膜炎 *meningoencephalitis*、脳症 *encephalopathy*

発熱・頭痛・嘔吐・傾眠を初期症状とし、無気力 *apathy* から深昏睡 *deep coma* に至る種々の重症度の意識障害、および四肢の腱反射亢進・病的反射陽性・痙攣・項部硬直 *neck stiffness*・鬱血乳頭などの多彩な中枢神経系の神経症候や、仮性認知症・失見当識・抑うつ状態・せん妄状態・幻視・妄想などの神経心理症状が急性発症し、急速重症化する経過をとる脳炎・髄膜炎・脳症などには、単純ヘルペス脳炎・帯状ヘルペス脳炎・日本脳炎・水痘症脳炎などの中枢神経系の感染症がある。かかる中枢神経感染症の発症初期(急性期)における頭部 MRI ガドリニウム造影脳画像では、感染病巣を意味する白色の小さな造影所見が脳底部などに見られる症例が多い¹⁾²²⁾²⁷⁾。なお、ウイルス性髄膜炎では、発症初期(急性期)には頭部画像検査における大脳白質病変の出現頻度は低いが、神経細胞とグリア細胞が広範囲に障害された慢性期(遷延期)の難治性経過にある症例では、頭部 MRI 脳画像の側脳室周囲から皮質に及ぶ大脳白質病変を示す疾患と症例が多くなる¹⁾⁹⁾。

表 1 認知症と鑑別を要する脳炎・脳症

1. ウイルス性脳炎：単純ヘルペス脳炎，帯状ヘルペス脳炎，日本脳炎，HIV 脳炎 など.
2. スピロヘータ髄膜炎：ワイル病(レプトスピラ)梅毒(トレポネーマ)，ライ病(ボレリア)など.
3. 亜急性髄膜炎：結核，梅毒，クリプトコッカスなど.
4. 自己免疫性介在性脳炎・脳症：抗 NMDA 受容体抗体，抗 Ma2 抗体，抗 VGKC 抗体，HTL-V- I，PML など.
5. プリオン病：クロイツフェルト-ヤコブ病.
6. 腫瘍性病変：悪性リンパ腫など.
7. 膠原病や自己免疫性疾患が関与する病態：血管炎，サルコイドーシス，パーチェット病など

文献 23)古和久朋より一部改編して引用。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス *human immunodeficiency virus*.

HTL-V- I：human T-cell lymphoma virus.

PML：進行性多巣性白質脳症 *progressive multifocal leuko-encephalopathy*.

NMDA：N-メチル-D-アスパラギン酸 *N-methyl-D-aspartate*.

VGKC：voltage-gated potassium channel

1) 単純ヘルペス脳炎 herpes simplex virus encephalitis

単純ヘルペスウイルスは HSV - 1 型と HSV - 2 型に分けられているが、両ウイルスは粘膜や皮膚の局所から侵入して増殖し、侵入部の皮膚に水疱や潰瘍を形成する。そして、感覚神経を上行して口周辺では三叉神経節、性器周辺では仙髄神経節に潜伏感染を続けている。そして、かかる保菌状態にある宿主の免疫能が種々の原因で低下すると両ヘルペスウイルスは活性化し、各感覚神経を上行して HSV - 1 型は脳炎、HSV - 2 型は髄膜炎や顔面神経麻痺などを惹起する¹⁸⁾³²⁾。なお、脳炎や髄膜炎の臨床症候は、発熱・嘔吐・頭痛・背部痛・項部硬直の髄膜刺激症状であるが、高齢者や免疫能低下にある成人では興奮・全身性痙攣・痙攣重積・幻覚・昏睡などの重篤な脳神経症候や、顔面神経麻痺や複視を伴った脳炎に至る症例もある³²⁾。

治療においては、痙攣・複視・味覚障害・顔面神経麻痺(バル麻痺)などの神経症候が残遺する症例や再発を繰り返す症例も少なからず存在するが、抗ウイルス薬のアシクロビルが有効な症例が多い⁶⁾¹⁰⁾¹⁸⁾。なお、アシクロビルは腎排泄性薬剤であるために、腎機能が極度に低下している症例や慢性人工腎透析・腎移植直後の症例などでは、アシクロビルの常用量連続投与にあっても、薬剤蓄積による運動失調・昏睡・譫妄状態に至る重篤な薬物中毒状態に陥る症例があり、基礎疾患との鑑別が重要であるが、臨床症候の急激な変化が指標となる⁶⁾。

なお、単純ヘルペス脳炎の急性期には頭部 MRI 脳画像検査において白質病変を認めない症例も報告されているが、譫妄などの意識障害が遷延している発症後 2 週～2 ヶ月頃の慢性期には、頭部 MRI FLAIR 画像で前頭葉頭頂部に広範囲白質病変を認める症例もある⁹⁾¹⁷⁾。また、急性期の頭部 MRI ガドリニウム造影画像において、主に側頭葉などの脳底部の病巣部に炎症や浮腫の存在を示唆する白質の造影所見が見られている¹⁷⁾。

2) 梅毒 syphilis, 神経梅毒 neurosyphilis

ヒトに病原性を持つスピロヘータ Spirochaeta には、トレポネーマ Treponema・ボレリア Borrelia burgdorferi・レプトスピラ Leptospira interrogans があり、15 世紀以前から全世界に分布していたが、とりわけ梅毒ボレリア属のトレポネーマ Treponema Pallidum により発症する梅毒は、中世の大航海時代以降に全ヨーロッパにおいて蔓延した。

本邦においても、トレポネーマによる梅毒は江戸時代から知られており、太平洋戦争後に大流行したが、昭和 20 年後半にはペニシリン治療の普及に伴って減少した。しかし、昭和 40 年頃より HIV 感染による免疫機能の低下状態にある症例における梅毒の重複感染症例が増加した²³⁾²⁷⁾。

Treponema Pallidum は、感染後の比較的早い時期に血管・髄膜・脳・脊髄に至り、神経梅毒としての臨床症候を惹起する。そして、その臨床型は、①無症候型神経梅毒、②髄膜血管型神経梅毒、

表 2 神経梅毒の発症時期と臨床的特徴

臨床型	感染後期間	血清検査	髄液所見	臨床像	神経症候
1. 無症候型神経梅毒	0～1年	陽性	陰性		なし
2. 髄膜血管型神経梅毒					
①脳脊髄型神経梅毒	0～15年	陽性	陽性	急性髄膜炎	あり
②脳血管型神経梅毒	0～15年	陽性	陽性	脳血栓, 麻痺	あり
③脊髄髄膜血管型梅毒	1～30年	陽性	陽性	脊髄梗塞, 麻痺	あり
3. 脳実質型神経梅毒	1～30年	陽性	陽性	脊髄瘍, 麻痺	あり

27) 松室健士、納 光弘より表化して引用した。

髄液所見による陽性判定：TPHA と FTA-ABS 梅毒反応の陽性、および蛋白増多と細胞増多を認める。

③脳実質型神経梅毒に大別されている(表 2)²⁷⁾。

①無症候性梅毒

日常臨床における梅毒感染の確認のためには、① *Treponema pallidum* 抗原の特異的抗体である *Treponema pallidum* hemagglutination (TPHA) 検査、あるいは② fluorescent treponemal antibody (FTA-ABS) を用いる抗原-抗体反応による感染/非感染の臨床検査的診断が有用であるが、上述の血液検査(表 2)で①②両検査が共に陰性の場合にはトレポネーマ感染、すなわち梅毒罹患を否定できるが、両血液検査の片方でも陽性の場合には髄液検査が不可欠である²⁷⁾。すなわち、トレポネーマは感染後の比較的早い時期に中枢神経系に達し、血清検査と髄液検査に異常所見が認められるようになるが(表 2)、全身状態に於いては梅毒感染による臨床症候が認められない症例も多く、かかる症例は「無症候型神経梅毒」と呼称されているように、大多数の症例が近い将来に極く難治性である神経梅毒を発症する危険性がある²⁷⁾。

②髄膜血管型神経梅毒

a. 脳髄膜型神経梅毒

トレポネーマ感染後に臨床症候が発症するまでの期間、すなわち潜伏期間は症例により一定していないが、最初期症状である皮膚紅斑などに引き続いて、比較的早い時期に梅毒性髄膜炎(脳髄膜炎型神経梅毒)を発症する症例は存在する。すなわち、脳底部の髄膜にリンパ球や形質細胞の浸潤を示す死後剖検脳組織病理所見、すなわち「炎症」所見が広がり、臨床症候においては顔面神経麻痺・聴神経麻痺・動眼神経麻痺などの脳神経麻痺症候と、髄液検査において髄液圧亢進と単核球増多が認められる²⁷⁾³⁷⁾。

b. 脳血管型神経梅毒

トレポネーマによる動脈内膜炎のために、無症候経過中であっても腹・胸部の大動脈の壁肥厚、すなわち大動脈瘤が形成され、極めて強い腹痛や胸痛を伴う突発性の瘤破裂によりショック死に至る症例もある。なお、頭蓋内における動脈瘤形成と瘤破裂の症例も少なくない。

C. 脊髄・髄膜血管型神経梅毒

脊髄の髄膜および血管に主病変が存在する病型は、①髄膜脊髄炎型と②脊髄血管炎型に大別されている。髄膜脊髄炎型では、神経根にも炎症が発症し、局所的な知覚異常やごく強い疼痛(電撃痛)の皮膚症状を初期症状として発症し、続いて髄膜脊髄炎による錐体外路症状・弛緩性麻痺・局所的筋萎縮などの臨床症候と、脊髄血管炎(梗塞)による脊髄性間歇性跛行 spinal intermittent claudication が発症する症例が少なからず存在する²⁷⁾。

なお、梅毒感染後に 2 年間以上を無治療で経過した症例において、片麻痺と身体半側の感覚脱出を発症する症例は「Lissauer 型神経梅毒」³⁷⁾と呼ばれており、かかる半身性の神経症候の発症機序については、頭部 MRI 脳画像に確認される小さい脳梗塞や脳動脈瘤との関係が考察されている³⁷⁾。

③実質型神経梅毒

a. 進行麻痺 general paresis of the insane、麻痺性痴呆 dementia paralytica

脳実質、主として前頭葉と側頭葉の皮質、更には大脳深部神経核群が侵され、死後剖検脳組織病理検索によりトレポネーマを認める症例である。進行麻痺においては、判断力低下・抑制欠如・理性的の荒廃・性的逸脱行為・重度の認知機能障害などの神経心理症候の発症が必発である。また、特異な眼症候として、瞳孔の左右不同症(Argyll Robertson 瞳孔)や視神経萎縮の神経症候も認められる²³⁾³⁷⁾。

b. 脊髄癆 tabes dorsalis

トレポネーマ感染後に 15 年間以上を無治療で経過した症例での発症が多く、脊髄の後根と後索が臨床症候の首座とされている。すなわち、進行性の失調性歩行・下肢の深部腱反射と深部知覚の消失・下肢の電撃痛・直腸膀胱障害などの脊髄障害由来の神経症候が発症する。進行性経過をとり、早期から歩行不能となる。なお、前述の神経心理症候や瞳孔の左右不同症と視神経萎縮を合併発症する症例も多い²³⁾。

④神経梅毒と大脳白質病変

神経梅毒の臨床症候においては、多発性脳梗塞・内頸動脈狭窄・頭蓋内動脈瘤などの脳血管障害に由来する虚血性病変を認める文献は多いが、加えて、中枢神経系の運動機能障害性神経症候・認知症・人格変化・高次脳機能障害などの多彩な神経心理症候が認められるにもかかわらず、大脳白質病変の存在を記載する報告は極めて少ない。すなわち、長谷川式知的機能検査は29点で保持されているが、喚語困難と意味記憶の障害があり、舞踏病様の不随意運動と下肢振動覚の低下、血清と髄液の梅毒反応が陽性にある52歳の男性、すなわち、Lissauer型脊髄髄膜血管型神経梅毒³⁷⁾の頭部MRI脳形態画像において、左側脳室周囲の白質病変が報告されており、「側脳室周囲や深部神経核群に高信号域を認める症例は多いが、小梗塞であり深部白質病変ではない」と記載されている³⁷⁾。また、30歳時に梅毒に罹患し、現在は進行麻痺を発症している62歳男性の脳MRI形態画像において、「脳梁・視床・後頭葉などに多数の小梗塞が見られる」との記載はあるが、大脳白質病変についての記載はなされていないように、進行麻痺における大脳白質病変の記載は少ない³⁷⁾。

3)ライ病 Lyme disease

ボレリアに属するスピロヘータである *Borrelia burgdorferi* により発症するライ病は、ダニを介してヒトからヒトへ感染し、血清中に特異抗体が形成されることにより1980年代後半に臨床診断が可能となった感染症である²⁷⁾。

臨床経過はI～III期に分けられている。すなわち、第I期はダニ咬傷後の数日～数週間で、咬傷を中心に遠心性に拡大する環状の紅斑(遊走性紅斑)と、発熱・頭痛・リンパ節腫脹・全身性の筋肉痛・関節痛などであり、リウマチ性関節炎に酷似した臨床症候で発症する。第II期はダニ咬傷周囲の紅斑が全身性に遊走性広範化して行く時期で、房室ブロック・心外膜炎・心筋炎・心不全の合併と、髄膜炎・多発性脳神経炎・多発性神経根炎などが単独あるいは複数の個所に発症する。第III期は永

続期 *persistent infection* とも呼ばれているように、肘・膝・股関節に好発する骨と軟骨の破壊を伴う関節炎と、慢性萎縮性皮膚炎が極く長期間にわたって繰り返し発症する。加えて、痙性麻痺や球麻痺などの脳神経障害と歩行失調などの神経症候、および認知症・易怒性・易刺激性などの神経心理症状も発症する。そして、第III期には、頭部MRIとCTの脳形態画像において、大脳白質病変が多く症例に認められるようになる²⁷⁾。

なお、現在ではセフェム系抗生物質による治療術式が確立されているが、本邦では太平洋戦争後においても薬物療法が行われず、第III期の症例や経胎盤感染の幼少時症例に対応する極めて長期間に亘る隔離政策が続けられた歴史がある。

4)クロイツフェルト-ヤコブ病 Creutzfeldt-Jakob disease

伝達性海綿状脳症 *transmissible spongiform encephalopathies* やプリオン *prion* 病とも呼称されている。

タンパク性の感染粒子 *proteinaceous infectious particles* を意味する造語である「プリオン *prion*」は、遺伝子分類により数種類に分類されている。そして、プリオンの感染・伝播および脳神経細胞内への侵入機序と細胞内動態の全貌は解明されていないが³⁵⁾、いずれのプリオンも脳内に取り込まれると細胞から細胞に伝播しつつ増殖を続けて異常プリオンが形成され、最終的には異常プリオンが脳神経細胞内に蓄積されて脳神経細胞は次々と変性に陥り、重篤な中枢神経系の臨床症候が惹起され、致死性の転帰をとる変性疾患である³⁵⁾⁴⁴⁾⁴⁶⁾。

すなわち、ヒトでは伝達性海綿状脳症 *transmissible spongiform encephalopathy*、およびクロイツフェルト-ヤコブ病が発症し⁴⁴⁾⁴⁶⁾、ヒト以外の動物、すなわちヒツジではスクレイピー、ウシではウシ海綿状脳症、シカでは慢性消耗症と呼ばれている⁴⁴⁾。

本邦では2003年に「発見した医師は診断の7日以内に保健所への報告が義務付けられている『五類

感染症』に指定された」ために、発症状況や経過などの把握は正確となり、2009 年 9 月では 1,305 人が登録されている⁴⁶⁾。そして ヒトにおけるクロイツフェルト-ヤコブ病は、その発症機序から①孤発性(特発性、古典的)、②遺伝性、③医原性の 3 種類に分類されており、本邦での発症頻度は、孤発性 77.2%、遺伝性 16.7%、医原性 6.1%、男女比は男 42%：女 58%、発症時年齢は平均 65.5 ± 12.6 歳、罹病期間は平均 18.5 ± 22.3 ヶ月間とされている⁴⁶⁾。なお、本邦に於いて最も病型頻度が高いプリオン病は孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病であるが(77%)、遺伝子の種類により臨床症候・脳障害部位・臨床経過が異なっている。表 3 に遺伝子別に一覧とした(表 3)³⁵⁾。また臨床症候を表 4 に一覧とした(表 4)⁴⁶⁾。

なお、日本人に多い急性進行性の認知機能障害・運動失調(失調性歩行)・全身性痙攣・ミオクロームス・大脳皮質の高度萎縮を示すコドン 129 の遺

伝子 MM1 型クロイツフェルト-ヤコブ病の死後剖検脳組織病理所見では、様々な小型の空胞からなる海綿状変化・グリオシス・神経細胞脱落などが大脳皮質・大脳深部白質の基底核と視床・小脳などに認められるが、海馬・視床下部・脳幹は重篤な臨床症候の割には比較的保持されていることが特徴である³⁵⁾。また、頭部 MRI 拡散強調画像や T2 強調画像においては、両側の大脳皮質直下に線状の高信号域や、前頭葉内側と側頭葉外側の大脳皮質・両側基底核・両側視床に白質病変が認められ、海綿状変化を反映した画像と考えられる³⁵⁾。

また、孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病の 1 亜系である Heidenhain variant は、視覚障害を前駆症状として、神経症候と精神症状が急速に進行増悪する経過をとる遺伝性の病型であるが、両下肢腱反射の亢進と両下肢の病的反射陽性などの運動麻痺性神経症候も伴っている。すなわち、MMSE が 16/30 点で眼底に異常所見が認められな

表 3 孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病の病型と臨床症候

コドン 129 の 遺伝子型	臨床像	病理所見
MM1 型	認知症、ミオクロームス、視覚異常、運動失調、急速な進行	大脳皮質、小脳皮質、基底核、視床に海綿状変化あり
MM2 型		
皮質型	認知症で発症 比較的長い経過	大脳皮質、基底核、視床に海綿状変化あり
視床型	不眠、自律神経障害、認知症、錐体路症候など	視床内側核、下オリブ核に変性あり
M V 1 型	認知症、視覚異常、ミオクロームス、運動失調、急速な進行	大脳皮質、小脳皮質、基底核、視床に海綿状変化あり
M V 2 型	運動失調、認知症、比較的長い経過の長い症例あり	辺縁系、基底核、視床、脳幹、小脳に海綿状変化あり
V V 1 型	認知症、比較的長い経過	大脳皮質、基底核に海綿状変化
V V 2 型	運動失調、認知症	大脳皮質、基底核、視床、小脳に海綿状変化あり

文献 35)坂井健二、山田正仁より 1 部改編して引用。

表 4 孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病の病期と臨床症候

第 1 期	1 ~ 2 ヶ月	不安、頭痛、倦怠感、ふらつき、眩暈、食欲不振、睡眠障害、抑うつ、活動性低下、物忘れ、視覚異常、認知機能低下、会話不能、ジストニア、筋固縮。
初 期	数ヶ月	歩行困難、小脳失調、病的反射陽性、腱反射亢進、痙攣、痙攣重積。
第 3 期	3 ~ 7 ヶ月	無言性無動症、除脳硬直、屈曲拘縮、嚥下不能、脳波の平坦化、髄液 NSE 値上昇。

NSE：神経特異性エノラーゼ neuron specific enolase
文献 46)吉山顕次、武田雅俊より一部改変、表化して引用。

いにかかわらず、失読・失書・視覚失認の視覚障害と、両下肢腱反射の亢進・バビンスキー反射陽性の神経症候を示した孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の右利き65歳女性症例において、特徴的な脳画像検査所見の報告がなされている。すなわち、頭部MRI拡散強調画像においては両側脳室の前角外下方(基底核)と左頭頂葉の後方皮質に高信号域が認められるが、同検査施行よりも10日前に施行された頭部血流SPECT検査において左側の頭頂葉と後頭葉での血流低下が認められている¹⁹⁾。このように、クロイツフェルト・ヤコブ病は、痙攣重積などに因る死亡率の高い疾患であるが、その臨床症候は多彩で、大脳皮質の部分的血流量の低下や、皮質下白質および側脳室周囲の大脳白質病変などの異常所見を呈する症例が多い。

5) HIV 脳症 HIV encephalopathy

レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス human immunodeficiency virus(HIV)は、ヒトへの感染により後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome を発症するウイルスであり、HIV感染者の臨床経過においては緩徐進行性に経過し、ついには重度の認知症と運動障害に至ることが知られており¹⁹⁾²⁷⁾、「HIV 脳症」あるいは「HIV 関連認知症候群 HIV-associated neurocognitive disorder」と呼称されている。しかるに、近年では抗HIV薬の多剤併用治療によりHIV脳症は減少した一方で、軽度認知症の症例が増加している²⁰⁾²⁸⁾。なお、HIVには、全世界に拡散しているHIV-1とアフリカ大陸の西海岸を中心として流行しているHIV-2があり、HIV-2感染による臨床症状はHIV-1感染の臨床症状より軽度症にあると言われている²⁸⁾。

HIV脳症とHIV関連認知症候群の脳組織病理所見においては、病変の首座は大脳白質と大脳深部神経細胞群にあり、血管周囲に多核巨細胞とマクローファージの浸潤、髄鞘や軸索の瀰漫性脱落が散在性に認められている²⁸⁾。そして、頭部MRI脳形態画像では、左右対称性の前頭葉皮質の萎縮と、

基底核とりわけ尾状核の萎縮、側脳室周囲の深部白質における広範囲の瀰漫性白質病変、特に両側の前頭葉皮質下白質や脳梁での白質病変も認められている²⁰⁾²⁸⁾。なお、脳MRIのテンソル画像においては、広範囲の大脳白質と深部白質で瀰漫性障害(機能低下)が発生しており、とりわけ前頭葉と深部神経核群および脳梁に顕著であると報告されている²⁸⁾。

HIV関連神経認知障害の臨床症候は、認知・行動・運動の分野において認められる。すなわち、①精神運動緩慢・注意と記憶の障害・思考や情報処理の緩慢化・反応遅延などの認知機能障害と、②意欲の低下・興味の喪失・無気力、社会的引きこもりなどの抑うつ症状、③幻覚・妄想・感情の易変性などの精神病性症状、④錐体外路症状・失調性運動障害・パーキンソンズム・振戦・平衡障害・歩行障害・転倒・巧緻運動障害などの運動性神経症候、そして⑤末期には尿失禁・摂食嚥下障害・全般性認知症を呈するHIV関連認知症 HIV-associated dementia の植物状態に至る²⁰⁾²⁸⁾。

なお、後天性免疫不全症候群にあっては、免疫抑制剤の薬物治療などによる免疫機能低下に伴って梅毒やヘルペスに罹患しやすく、また、不顕性化されていた梅毒やヘルペスが活性化されて脳炎を重複発症している症例も多い。

Ⅲ. 免疫疾患、免疫機能障害が関与する中枢神経系の感染症

1. 進行性多巣性白質病変 progressive multifocal leukoencephalopathy: PML, 急性出血性白質脳症 acute hemorrhagic leukoencephalitis

通常免疫状態であれば不顕性感染症となるJCウイルス John-Cunningham virus 感染が、HIV感染(後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)・肺結核・上皮性癌・悪性リンパ腫・白血病・多発性硬化症などの基礎疾患や、腎臓移植術後のステロイド製剤を含む種々の免疫抑制剤治療により再活性化されて発症する感染性脱髄性脳症である。なお、JC

ウイルスはポリオーマ ウイルスであり、多くの健常人(50～90%)は幼少児期に不顕性に感染していると言われている³⁶⁾。

進行性多巣性白質病変は、死後剖検脳病理所見においてJCウイルスのオリドデンドログリア細胞への感染による感染脱髄性脳炎と出血性脳炎の入り混じった所見を示す疾患であり、頭部MRI画像では広範囲の皮質下白質と深部白質における大脳白質病変と、脳幹の白質に脱髄が認められている¹⁵⁾¹⁶⁾³⁶⁾³⁸⁾。

2. 多発性硬化症 multiple sclerosis

脊髄神経や眼神経に発症原因不明の脱髄性変性を来す疾患である多発性硬化症については、本邦では1972年～2004年に全国調査が行われ、発症頻度は1972年では0.8～4.0人/10万人、2004年では7.7～4.0人/10万人であり、平均発症年齢は32歳、男女比は男1人:女2.9人とされている⁸⁾。かかる多発性硬化症に対する特異的治療薬は開発されておらず、ステロイド剤投与や血漿交換療法が第一治療法として行われ、引き続き免疫抑制剤であるメチルプレドニゾロンと疾患修飾薬であるナタリズズブやフィンゴリモドなどが用いられている²⁴⁾。

その結果、免疫機能低下に由来するJCウイルスの感染が原因となり、頭部MRI脳画像においては、主に大脳の側脳室周囲白質(深部白質)と皮質下白質に、ガドリニウム非造影性で多発性の辺縁不明瞭な白質病変が認められている。すなわち、進行性形態的には多巣性白質脳症 multiple leukoencephalopathy あるいは progressive multifocal leukoencephalopathy : PMLの発症である¹⁵⁾。

発症機序的には自己免疫性介在性の致死性経過をとる脱髄性の脳症に位置付け得る白質病変を発症する症例が多く見られ³⁸⁾、意識障害を伴って不幸な終末を迎える症例も多々見られる。

IV. 頭部外傷(びまん性軸索損傷)および頭部外傷関連の神経心理症候

大脳白質病変は、上述のように中枢神経系における多種多様な原因によって惹起されるが、①各疾患の症例数が決して多くない疾患があること、②発症後経過が不均一なこと、③中枢神経系以外の発症原因が併存すること、④頭部画像検査後の観察期間が短いことなどのために、調査結果に極めて多くの不純要因 contamination が混入することが問題である。

しかし近年では、極く強い頭部打撲の頻度が高いボクシング・フットボール・アイスホッケーなどの心身強靱なスポーツ選手における頭部外傷受傷者を対象とした組織的研究が行われている。ちなみに、全国民登録の医療制度にあるデンマークにおける頭部外傷と認知症発症の関連について、1995年1月1日にデンマークに在住しており1999～2013年に50歳以上であったデンマーク人2,794,852人を対象としての頭部外傷者の追跡調査期間9.87年間に基づいた報告がなされている。すなわち、1997～2013年には対象者の4.7%に外傷性脳損傷があり、同調査期間内に4.5%が認知症を発症しており、外傷性脳損傷の最初の6ヶ月間に認知症の発症頻度が高く、外傷性脳損傷回数が多いほど認知症の発症頻度が高かったとされているように、「外傷性脳損傷と認知症発症の関連性は高い」と考えられている⁷⁾。

1. 頭部外傷 head injury

頭部外傷は、交通事故・高所からの転落・転倒などに因る偶発的発症が多く、発症前の生活状況・全般的能力・発症後の治療開始期間などの詳細な個人情報不透明な故に、頭部外傷と臨床症状や経過が修飾されている症例も多い。それに対して、ボクシング・アメリカンフットボール・レスリング・柔道などの選手においては、頭部外傷を経験する機会は極めて多く、数分前までは激しいスポーツをしていた心身強靱な選手が、脳損傷の発症を示唆する意識障害、すなわち脳震盪 concussion of

the brain を瞬時に発症し、昏睡状態からの回復なく死亡の転帰をとる症例や、頭部外傷の臨床症状が遷延したり、反復発症の後に不可逆性のパーキンソン症状やアルツハイマー病類似の認知症を発症する症例もある。すなわち、頭部への強い外力による脳震盪から慢性外傷性脳症 chronic traumatic encephalopathy への増悪・発展である²⁾³³⁾³⁴⁾。

2. 頭部外傷関連の神経心理症候

頭部外傷の発症機序・臨床症候・組織病理・頭部 MRI や CT の脳画像などにおいては、①発症直後の深昏睡を含む種々の重症度の意識障害を主症状とする「瀰漫性軸索損傷 diffuse axonal injury の急性期(脳震盪)」と、②意識障害からの回復過程における構音障害・歩行失調・パーキンソニズムなどの神経症候と、記銘障害・認知機能障害・感情障害・人格変化などの神経心理症候が認められる「瀰漫性軸索損傷の慢性期(慢性外傷性脳症)、すなわちボクサー脳症 boxer encephalopathy, punch-drunk syndrome」に分類されている²⁾³³⁾³⁴⁾。

なお、頭部外傷の直後には意識障害や運動障害などの臨床症候や、頭部画像に頭蓋内出血などの外傷性脳局所病変が認められないにもかかわらず、数時間～数10時間後に深昏睡に陥って死亡する症例があり、その病理的機序については「瀰漫性に断裂した白質の軸索末端の膨隆 retraction holl」が発症原因とされている³³⁾。加えて、頭部外傷による意識障害を惹起する brain damage の発症機序については、①軸索損傷 diffuse axonal injury、②脳の虚血と浮腫 brain ischemia and brain swelling、③出血 hemorrhage、④浮腫 edema、⑤神経伝達物質の異常 neurotransmitter failure、⑥毒性物質 toxic substance の6要素が考えられている²⁵⁾。すなわち、瀰漫性軸索損傷の発症機序については、物理的な衝撃による外圧性の脳損傷・出血・浮腫・虚血は言うまでもないが、毒性物質とは、タウ蛋白・アミロイドβ蛋白・赤血球由来のヘモグロビンのみならず、ドパミン・ノルアド

レナリン・セロトニンなどの神経伝達物質の急激な過剰分泌や枯渇なども含まれていると考えられる。なお、大脳白質を構成しているグリア細胞のアストロサイトは、①脳組織の構造保持、②脳小血管と神経線維の接続、③神経伝達物質の貯蔵と供給、④アミロイドβ蛋白などの不必要物質の脳脊髄液への排泄などに携わっているが、頭蓋への物理的衝撃により惹起される白質内での出血・浮腫・虚血およびアストロサイトの瀰漫性断裂的損傷と神経伝達物質の過剰生産や枯渇により、大脳白質病変が惹起・拡大されられている³³⁾³⁴⁾⁴⁰⁾。すなわち、瀰漫性軸索損傷を伴う頭部外傷の死後脳組織病理所見には、アルツハイマー病の発症要因であるリン酸化されたタウや切断されたタウ蛋白も認められており、アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症などのタウオパチーに異常発展する可能性が否定できない⁴⁵⁾。

慢性外傷性脳症の意識障害からの改善後においても、頭部 MRI 形態画像検査では点状出血・大脳皮質の菲薄化・側脳室の拡大・大脳白質病変・脳浮腫が認められており、「大脳神経細胞死があった」と推考できる。加えて、頭部 MRI テンソル画像による最近の研究では、拡散係数の上昇・拡散方向性の低下が認められ、大脳白質に於ける神経細胞の機能障害が持続している外傷性脳症が継続しているものと考えられている²¹⁾⁴⁵⁾。

V. 考察とまとめ

全身性疾患である感染症の中でも、とりわけ重篤な中枢神経系の神経心理症候を発症する感染症と、中枢神経系そのものである脳への外圧時に見られる大脳白質病変について、各疾患における大脳白質病変の発症部位・発症時期・臨床症候・臨床経過・発症機序、および大脳白質病変により惹起される神経心理症候について展望した。

すなわち、構造的・機能的・生化学的に全脳を保持・保護する大脳白質の病変との関係などについて、大脳白質の障害により惹起される神経症候・心理症状・認知機能障害について紹介した。

とりわけ神経伝達機能を主機能とする大脳白質の病変は、大脳白質の機能、すなわち記憶・認知・思考・感情・遂行などの高次脳機能に強く関与する①大脳皮質各部位への両方向性の相互伝達機能、②大脳皮質と運動機能に強く関与している大脳深部神経細胞群への双方向性の相互的伝達機能、③末梢臓器からの情報を大脳皮質へ中継伝達し、その指示を末梢臓器に伝達・指示する相互的伝達機能、すなわち「大脳皮質→大脳深部神経細胞群→末梢臓器→大脳深部神経細胞群→大脳皮質」の双方向性伝達網(神経ネットワーク)を形成し、意識的/無意識的に思考と行為(動作)の遂行に携わっていると考えられている。そして、かかる伝達網の破綻状況は頭部画像検査、とりわけ頭部 MRI のテンソル画像により明らかにされつつあり、臨床症候では認知機能障害・高次脳機能障害・共同運動失調となって表現されている可能性を考察した。

なお、本論に関して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 秋口一郎、脇田英明、八木秀雄：ウイルス性髄膜脳炎. 神経精神薬理 12 (10), 561-570, 1990
- 2) Corsellis J, Bruton C, Freeman-Browne: The after math of boxing. Psychol Med 3 (2), 270-303, 1973
- 3) 江原 嵩、羽原弘造、河上靖登：アルツハイマー型認知症の多様性—前頭葉優位型や白質病変・正常圧水頭症・後方皮質萎縮症を伴う病型などについて— 仁明会精神医学研究 16 (2), 44-63, 2019
- 4) 江原 嵩, 河上靖登, 長谷川健太：中枢神経系および全身性疾患における大脳白質病変の臨床的意義. I. 大脳白質病変の歴史的事項, 脳剖検組織病理所見, 脳形態画像検査所見などについて. 仁明会精神医学研究 18 (1), 84-89.2020
- 5) 江原 嵩, 河上靖登, 羽原由恵：中枢神経系および全身性疾患における大脳白質病変の臨床的意義. II. 大脳白質の組織病理と生理機能, および加齢と大脳白質病変について. 仁明会精神医学研究 18 (2), 58-72.2021
- 6) 江原 嵩, 山下公三郎, 中村立一, 他：人工透析者の帯状ヘルペスに対する acyclovir 治療中に発症した精神神経障害の 1 例. 神経内科治療 7 (1), 57-59, 1990
- 7) Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, et al.: Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark; A population-based observational chart study. Lancet Psychiatry 5 (5), 424-431, 2018
- 8) 藤盛寿一, 中島一郎：多発性硬化症の診断・治療の進展. 多発性硬化症治療の現状と将来展望. 日本医事新報 4912, 41-46, 2018
- 9) Gootjes L, Teipel SJ, Zebuhar Y, et al.: Regional distribution of white matter hyperintensities in vascular dementia, Alzheimer's disease and healthy aging. Dement Geriatr Cogn Disorder 18 (2), 180-188, 2004
- 10) 後藤公文, 末次南月：単純ヘルペス脳炎の治療後に生じ自然軽快した無症候性大脳白質病変. 神経内科 88 (4), 453-454, 2018
- 11) Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leukoaraiosis: An ancient for a new problem. Can J Neurol Sci 13 (5), 533-534, 1986
- 12) Ihara M, Polvikoski TM, Hall R, et al.: Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies. Acta Neuropathol 119 (4), 579-589, 2010
- 13) 猪原匡史：再注目されている脳小血管病による認知症. Dementia Japan 28 (1):57-67, 2014
- 14) 伊井裕一郎, 富本秀和：大脳白質病変を伴う認知症の考え方. 老年精神医学雑誌 27 (12), 1302-1309, 2016
- 15) 池田淳司, 池田修一：PML は治療可能な疾患となったのか？ 神経内科 87 (4), 353-356,

- 2017
- 16) 今泉俊雄：大脳白質病変の成因と臨床. 脳卒中 38 (2) 67-76, 2016
- 17) 石井一成：神経画像検査 (MRI、SPECT など). 老年精神医学雑誌 29 (9).931-939, 2018
- 18) 亀井 聡, 高須俊明：ヘルペス脳炎—最近の診断と治療を中心に—. 神経精神薬理 12(10), 571-585, 1990
- 19) 鴨川徳彦, 渋谷 直, 福田賢治, 他：孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 Heidenhain variant の早期診断における脳血流量 SPECT の有用性. 神経内科 87 (4), 459-462, 2017
- 20) Kanai E, Komatsu K, Sakamoto M, et al.: Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese Nationwide Multicenter Study. J Neurovirol 23 (7), 864-874, 2017
- 21) 川又達朗：脳震盪の症状と画像診断. 神経内科 88 (4), 400-415, 2018
- 22) Kim HJ, Im k, Kwon H, et al.: Clinical effect of white matter network disruption related to amyloid and small vessel disease. Neurology 85 (1), 63-70, 2015
- 23) 古和久朋：神経感染症（脳炎）による認知症の臨床. 老年精神医学雑誌 29 (6), 622-627, 2018
- 24) 久富木原健二, 中原 仁：多発性硬化症治療薬の選択. 脳神経内科 90 (4), 432-440, 2019
- 25) Langfitt TW, Gennareli TA, Obrist WD, et al.: Prospects of the future in the diagnosis and management of head injury: pathophysiology, brain imaging, and population studies. Clin Neurosurg 29 (2), 353-376, 1982
- 26) Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ.JR, et al.: Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in elderly; The Cardiovascular Health Study. Stroke 86 (1), 56-61, 2005
- 27) 松室健士, 納 光弘：スピロヘータ髄膜炎. 神経精神薬理 12 (10), 619-628, 1990
- 28) 三浦義治：HIV 脳症. 脳神経内科 92 (5), 532-537, 2020
- 29) 水野俊樹：CADASIL. Dementia Japan 29(4), 523-533, 1215
- 30) 村山繁雄, 初田弘幸, 足立 正, ほか：大脳白質病変の再評価. 老年精神医学雑誌 21, 増刊号 - I , 29-35, 2010
- 31) 中西雅夫：痴呆と白質病変 Leukoaraiosis. 白質痴呆について .Dementia 7 (4), 336-342, 1993
- 32) 中島秀人, 亀井 聡：性器ヘルペス感染と神経合併症. 脳神経内科 92 (5), 538-544, 2020
- 33) 女屋光基：びまん性軸索損傷の神経病理. 臨床精神医学 35 (2), 189-196, 2006
- 34) 女屋光基：chronic traumatic encephalopathy の神経病理. 神経内科 88 (5), 483-487, 2018
- 35) 坂井健二, 山田正仁：プリオン病の神経病理. 神経内科 88 (5), 468-476, 2018
- 36) 三条伸夫, 宍戸原由紀子, 三浦義治：PML の基礎疾患の多様性：医原病を含めて. 神経内科 87 (4), 365-371, 2017
- 37) 佐藤俊一, 池田修一：神経梅毒. 脳神経内科 92 (5), 523-531, 2020
- 38) 高橋和也, 三浦義治：多発性硬化症の疾患修飾療法に伴う進行性多巣性白質脳症. 脳神経内科 90 (4), 454-459, 2019
- 39) 高尾昌樹, 美原 盤, 能瀬総一郎, ほか：脳神経病理学からみた脳の加齢とは. 老年精神医学雑誌 29 (7), 696-703, 2018
- 40) 田代信雄：脳—その構造と機能. 世界保健通信社, 大阪, 第1版, 1993
- 41) 富本秀和：A β アミロイドアンギオパチーの病態と AD との関連. Dementia Japan 29(4), 487-495, 2015
- 42) 豊嶋 至：高齢者の神経画像・検査所見の診かた. 脳神経内科, 90 (3) :304-314, 2019

- 43) 上久保 毅：びまん性軸索損傷における高次脳機能障害. 臨床精神医学 35 (2), 167-176, 2006
- 44) 山崎剛士, 堀内基広：プリオンの感染と細胞内動態. Dementia Japan 27 (2), 215-224, 2013
- 45) 吉井文均：外傷性パーキンソニズム. 脳神経内科 91 (1), 125-140, 2019
- 46) 吉山顕次, 武田雅俊：クロフェルト・ヤコブ病の分類・病期と診断. 老年精神医学雑誌 22 (12), 1447-1453, 2011

総説

アルツハイマー病に対するモノクロナル抗体治療薬の開発

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所、大阪河崎リハビリテーション大学 武田雅俊

Key words: Alzheimer disease, immunotherapy, monoclonal antibody, disease modifying drug, aducanumab

I. はじめに

アルツハイマー病は、患者数、罹病期間、障害の重篤さなどから、21世紀最大の悪性疾患とされており、その治療法の開発を目指して世界中の研究者の努力が続けられてきた。現時点で世界に約4千万人、我が国に約6百万人の認知症患者がいると推定されるが、その60-70%はアルツハイマー病による。アルツハイマー病は脳の老化と密接な関係を有しており、平均寿命の延伸とともに患者数は増加することから、今後も、アルツハイマー病患者数は20年毎に倍増し、2050年には世界で1億1500万人に達すると予想されている。

このような状況に対応すべく、英国の国家認知症戦略、米国の国家アルツハイマー計画など、先進諸国では国を挙げての認知症対策が進められている。世界最速で高齢化が進んできた我が国においても、認知症の人ができる限り地域の良い環境で自分らしく暮らし続けることができる社会の実現を目指して、令和元年6月に「認知症施策推進大綱」が公表された。その基本的考え方は「予防」と「共生」であり、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望を持って日常生活を過ごせる社会を目指し、認知症の人や家族の視点を重視しながら、施策を推進することが謳われている。

アルツハイマー病の病態解明と治療薬開発を目指した細胞生物学的研究は1980年代から精力的に進められてきた。最初に開発された薬剤は、ア

ルツハイマー病脳内で低下しているアセチルコリンの分解を抑制することを目標にしたドネペジル(1996年米国、1999年日本で承認)、ガランタミン、リバスチグミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤であった。続いて、NMDA拮抗剤であるメマンチン(2002年欧州、2003年米国、2011年日本)が開発された。しかしながら、これらの薬剤は、一時的に認知機能を改善するものの、これらの薬剤を投与していても患者の病態は進行し、認知機能の低下は続くことから、本当の意味でのアルツハイマー病治療薬とは言えない。これまで、20年以上わたり、アルツハイマー病の病態進行を抑制することのできる病態修飾薬(disease modifying drug)の開発が進められてきた。

アルツハイマー病の分子病態の解明が進められ、老人斑中心部に沈着するアミロイド β ($A\beta$) 蛋白、神経原線維変化を構成するリン酸化タウ蛋白が同定された。そして、 $A\beta$ がその前駆体であるAPP蛋白から β セクレターゼ、 γ セクレターゼの作用により切り出されることにより産生されること、APP変異を有する家族性アルツハイマー病患者では $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40の比率が上昇しており、このような長い $A\beta$ の増加はプレセニリン-1やプレセニリン-2の変異を有するアルツハイマー病患者でも認められることなどが明らかにされた。このような経過からアルツハイマー病の基本病理としてアミロイドカスケード仮説が広く受け入れられるようになった。そして、病態修飾薬の開発はアミロイドカスケード仮説を中心に進められてきたが、 β セクレターゼ阻害剤、 γ セクレターゼ阻害剤、 γ セクレターゼ修飾剤もいずれも成功には至っていない。

Development of monoclonal antibody therapy against Alzheimer's disease
Masatoshi TAKEDA, MD, PhD
Jinmeikai Research Institute for Mental Health, Osaka
Kawasaki Rehabilitation University

II. 免疫療法・抗体療法の展開

最近では医薬品の開発において生物学的薬剤が増加しており、特に抗体療法は年々増加してきている。図1に1986年以降の欧州規制当局(EMA)と米国医薬食品局(FDA)により最初に認可された抗体治療薬の推移を示す¹⁶⁾。1986年に最初の抗体治療薬が開発されて以来、抗体治療薬は少しずつ増加していたが、当初はがんを対象とする抗体治療薬が多かった。2015年以降その数は急速に増加しているが、2020年の時点で、がん領域で約40品目、がん以外の領域でもほぼ同数のおよそ80品目が承認されている。そして、2015年以降の特徴は、がん領域以外の疾患に対する抗体治療薬が増加していることである(図2)。¹⁷⁾

2020年度にがん領域以外で認可された抗体療法を、抗体名に続いて()内に商標、標的分子、対象疾患を示すと、Teprotumumab(Tepezza, IGF-1, Thyroid eye disease)、Eptinezumab (Vyepi, CGRP, migraine prevention)、Inebilizumab (Uplizna, CD19, Neuromyelitis optica)、Satralizumab (ENSPRYNG, IL-6R, Neuromyelitis optica)、Atoltivimab, maftivimab,

odesivimab (Inmazed, Ebola virus, Ebola virus infection)、Naxitamab (Danyelza, GD2, Neuroblastoma)の6品目であった。

2020年度にがん領域以外で審査中の抗体薬を、()内に、標的分子、対象疾患と共に示す。Tanezumab(NGF, Osteoarthritis pain)、Narsoplimab(MASP-2, hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy)、Evinacumab(Angioproten-like protein 3, Hypercholesteromia)、Aducanumab(Amyloid beta, Early Alzheimer's disease)、Tralokinumab(IL-13, Atopic dermatitis)、Teplizumab(CD3, Type 1 diabetes)、Inolimomab(CD25, acute graft-vs-host disease)、Ansuvimab(Ebola virus, Ebola virus infection)、Bimekizumab(IL-17A and IL-17F, Psoriasis)、Anifrolumab(IFNa,b, ω receptor 1, Systemic lupus erythematosus)、Sutimlimab(C1s, Cold Agglutinin disease)の11品目である。このリストの中に早期アルツハイマー病を対象とした抗体治療薬としてアデユカヌマブが初めて審査の対象となったことは特筆すべきことであった。

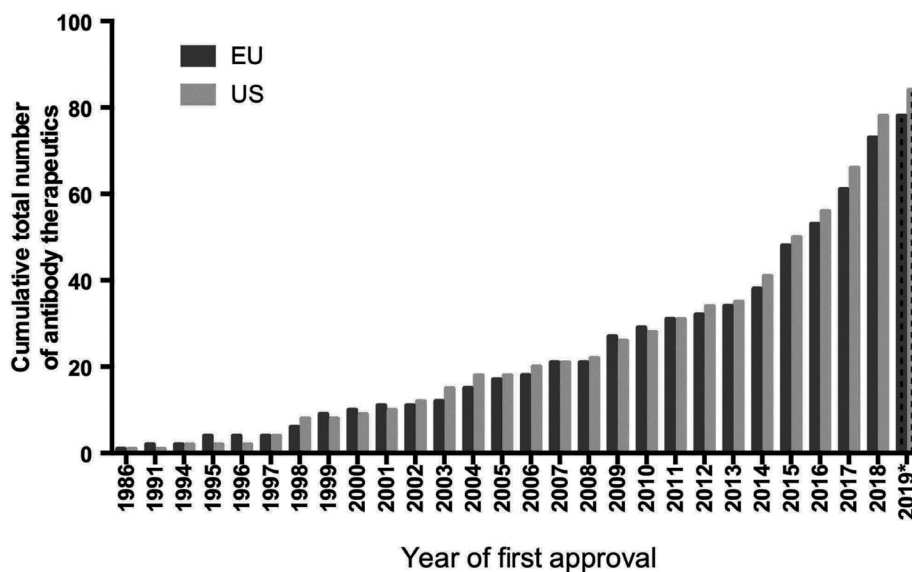


図1

Hélène Kaplon, Mrinalini Muralidharan, Zita Schneider & Janice M. Reichert (2020) Antibodies to watch in 2020, mAbs, 12:1, 1703531, DOI: 10.1080/19420862.2019.1703531

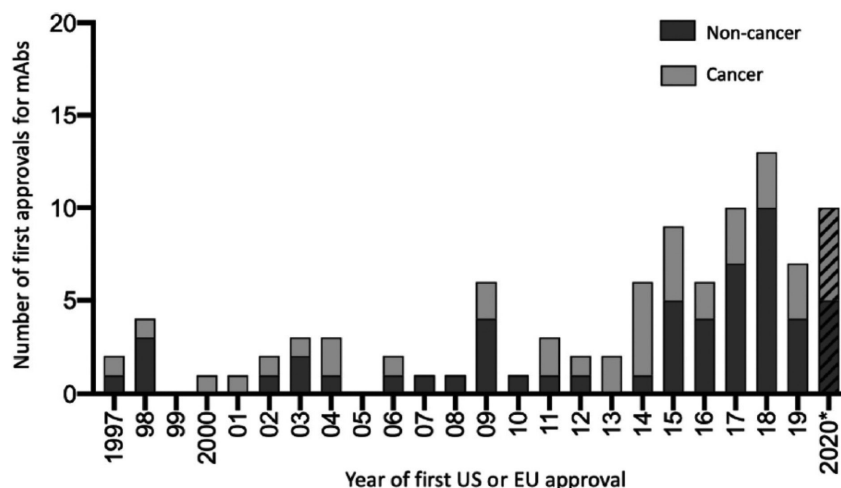


図 2

Hélène Kaplon & Janice M. Reichert (2021) Antibodies to watch in 2021, mAbs, 13:1, 1860476, DOI: 10.1080/19420862.2020.1860476

Ⅲ. アミロイドβ (Aβ) 免疫療法のはじまり

1999年にShenkら(エラン社)は、アルツハイマー病モデル動物として使用されていたトランスジェニック(TG)マウスにAβを投与するとアミロイド沈着が減少することを報告した。それまで脳内免疫系は末梢免疫系とは独立したものと考えられていたこともあり大きなインパクトを与えることとなり、この報告はアミロイドに対する免疫療法の嚆矢となった²⁸⁾。

Shenkらの報告では、若齢時にAβで免疫したマウスでは脳内アミロイドからなるプラーク形成、神経突起退縮、アストログリア増殖が抑制され、加齢マウスでは脳内アミロイド沈着などの病理変化の進行が顕著に抑えられ、脳内アミロイドプラークの減少や消失も認められた²⁸⁾。そして、APP高発現マウスに対するAβワクチン療法により、加齢による学習記憶能力低下の抑制効果が認められることも報告された^{15,25)}

このような動物実験の結果を踏まえて、エラン社はAβ 1-42とアジュバント(QS-21)からなるワクチンAN1792の臨床治験を実施した。AN1792ワクチンの第I相試験は2000年に米国と英国において軽度から中等度のアルツハイマー患者に対して実施されたが、重篤な副作用は認められなかつ

た。続いて2001年に米国と欧州において軽度から中等度のアルツハイマー患者に対する第II相試験が実施された。この第II相試験において、ワクチンを投与した患者の6%(300例中18例)に無菌性髄膜脳炎が発生したために、2002年にAN1792治験は中止を余儀なくされた。髄膜脳炎の発症によりワクチン接種回数は1-3回しか行われず治験は中断されてしまったが、いくつかの課題と有用な情報が得られた。

最大の問題は髄膜脳炎の発症であり、このような副作用のないワクチンをいかにして開発するかの検討が必要となった。ワクチン接種による髄膜脳炎の発症機序について、髄膜脳炎はAβに反応するTh1型CD4陽性細胞の活性化に基づくものと考えられ、この細胞性免疫に関与するT細胞の活性化能が小さく、B細胞を活性化(Th2反応)して抗体をつくりやすいAβ配列を用いることが好ましいという考えが広まった。Aβでは、Th1型T細胞活性化はC末端側で誘起されやすく、Th2反応はN末端側で誘導しやすいことがわかっており、以降の免疫療法では、AβのN末端部分配列を用いたAβワクチンの開発が進められるようになった。

有益な情報としては、AN1792を投与した患者

の約20%ではAβに対する血中IgG抗体価が2,200倍まで上昇していたことが明らかになった。そして、この反応群では、脳脊髄液中タウの減少傾向が認められること、各種の認知機能検査で有意な改善効果は認められなかったものの、全般的機能解析(Neuropsychological Test Battery (NTB))では有意な改善が認められることなどが報告された。またAN1792投与を受けた後に不慮の事故で死亡した人の剖検例では、脳内老人斑が除去されており老人斑消失部位にミクログリアが集積していたこと、髄膜の血管周辺にT細胞が集積していたことなどが報告されている²⁶⁾。

IV. アミロイドβ免疫療法の種類とメカニズム

免疫療法は抗原を投与するワクチン療法(能動免疫)と抗体を投与する抗体療法(受動免疫)の2種類に大別される。ワクチン療法と抗体療法の違いは、抗体療法ではワクチンにおいて懸念される髄膜脳炎の心配が少ないこと、ワクチンで抗体の産生されにくいノンレスポonderにも抗体療法の効果が期待できることがあげられる。しかしながら、製造コスト面からは、一般的にワクチンのほうが開

発までの時間が短かつ安価で供給できるといった利点がある。

検討されているワクチン療法は、抗Aβ抗体の産生能を保持しつつAN1792治験で観察された髄膜脳炎を回避することを目指したAβのN末端配列を用いたものがほとんどであり、臨床評価のステージが最も進んでいるエラン/ワイス社のACC-001ではAβ 1-7を、ノバルティス社のCAD-106ではAβ 1-6配列を用いて、抗原性を上げる工夫としてAβのN末端配列にキャリア物質を結合させている。

抗体療法についても、多くの研究グループにより様々な抗体が検討されてきた。まずエピトープに関して、AβのN末端配列、中間部配列、C末端部などを認識する抗体などが開発された。エラン/ワイス社のバピヌズマブ(AAB-001)はAβのN末端配列を、イーライリリー社のソラネズマブ(LY2062430)はAβの中間部配列を、ファイザー社のPF-04360365はAβのC末端部をエピトープとするヒト化抗Aβ抗体であった。

Aβ抗体の作用メカニズムに関して3つの仮説が考えられていた²⁴⁾。第1は、抗体が血中から脳血管関門(Blood brain barrier: BBB)を透過して脳

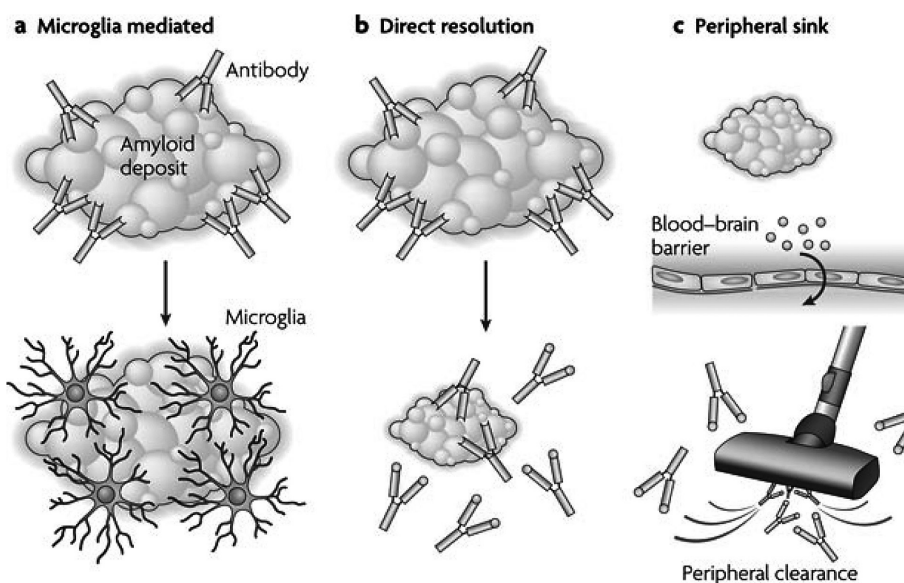


図3

内へ移行し脳内のアミロイド凝集体へ結合した後、Fcレセプターを介して脳内のミクログリアに貪食されるという説であり、エラン/ワイス社のバピヌズマブなどはこの考えで開発されてきた。第2は、抗体が血中からBBBを透過して脳内へ移行し脳内のアミロイド凝集体からA β を溶解させ、さらなる凝集化を抑制するとの考えである。第3の仮説は、抗体は血中からBBBを透過することなく脳内のA β を血中へ引き抜いて移行させるという考えであり、イーライリリー社のソラネズマブはこのような考えで開発されてきた。(図3)

V. アミロイド β 抗体療法

開発が速かった抗体はバピヌズマブ(エラン/ワイス社)とソラネズマブ(イーライリリー社)であった。バピヌズマブの第II相試験は、軽度から中等度のアルツハイマー患者234名に、18カ月の期間内にバピヌズマブ4用量(0.15、0.5、1.0、および2.0 mg/kg)を13週ごとに6回の静脈内投与を行うことにより実施された。有害事象としてバピヌズマブを投与した12名にMRIで血管原性浮腫が認められ(0.15、1.0、2.0 mg/kg群においてそれぞれ1、3、8名)、そのうち10名はアポリポ蛋白E4対立遺伝子の保有者であった。エンドポイントでの有効性は、ADAS-cog、NTB、DAD、CDRSB、MMESによる成績と、CSFタウおよびMRI脳容積測定にて評価を行い、ApoE4の保有者と非保有者にわけて解析された。有効性においては、全集団においてADAS-cogおよびNTBにて有効傾向が観察された。またApoE4非保有者群において、複数のエンドポイントで統計学的に有意でかつ臨床的意味のある効果が認められたことから、有効性はApoE4の保有者に比べて非保有者のほうが高く、ApoE4非保有者群では脳容積の減少抑制効果も認められるという結果であった。この臨床第II相試験の結果に基づき、臨床第III相試験がApoE4の保有者と非保有者にわけて異なった用量で実施されたがその結果は十分なものとはならず開発は中断された。

引き続き、ソラネズマブも含めて多くの抗体療法の開発が続けられてきたが、いずれの治験でも有用性を示すことはできない状況がながらく続いた。1992年以来アルツハイマー病に対する創薬は全てP III治験で失敗の連続を重ねるという状況が続いた。そして、アルツハイマー病の病態修飾薬の創薬に対するペシミズムが拡がった。

ある程度までは分子病態が解明されており、そのような病態仮説に基づいて多くの薬剤が開発され、前臨床まではその有効性が確認されるにもかかわらず、数多くの候補薬剤が臨床治験では有効性を示しえない状況に対して、動物実験とヒト対象治験との乖離をどのように理解したらいいのかについて激しい議論が交わされた。そのような議論の中で、①アミロイドカスケード仮説は正しくないのではないか、②アミロイド除去は必ずしも臨床症状改善につながらないのではないか、③ヒト臨床治験の方法は正しくないのではないか等が議論されて、アルツハイマー病の病態修飾薬の開発のための臨床治験の枠組みも大きく変化した。

臨床治験の進め方については、これまでの治験ではアルツハイマー病を発症した患者に対する効果を見るという枠組みであったが、新たな治験の枠組みが提唱され、発症前の対象者をバイオマーカーを活用して選択して、ハイリスク者から認知症発症への移行を抑制する薬剤効果を調べるとの治験の枠組みに切り替えられることとなった。

このような新しい治験の枠組みでは、ハイリスク者を正しく選択するためにアミロイドPET、遺伝子検査、バイオマーカーの定量、認知機能評価など詳細なデータの収集が必要だけでなく、数百人規模のハイリスク者集団が必要であり、かつ最低でも3-4年という長期の観察期間を必要とするものである。AD抗体療法としてのいくつかの抗体薬がこのようなプラットフォームにより検討されている。2020年時点でこのような大規模臨床治験の枠組において評価されている抗体療法の開発状況を表1に示す。

表1 現時点で臨床ステージにあるAD免疫療法

39 Page 4 of 10

Curr Neurol Neurosci Rep (2021) 21: 39

Table 1 Properties of selected anti-A β antibodies currently tested in clinical trials for AD

mAb clinical candidate	Mouse antibody analog	Clinical stage and status	A β selectivity (monomer, aggregate)	Epitope (residues)	Sponsor
Aducanumab	aducanumab	Phase III, Enrolling by invitation	A>>M	3-7	Biogen Inc.
Lecanemab (BAN2401)	mAb158	Phase III, recruiting	A>>M	1-16	Biogen Inc. and Eisai Co.
Solanezumab	M266	Phase III, recruiting	M>>A	16-26	Eli Lilly and Co.
Crenezumab (MABT5102A)	MABT5102A	Phase III, terminated	A=M	13-24	Genentech Inc.
Donanemab	mE8-IgG2a	Phase II, recruiting	A>M	N-terminal pyroglutamate	Eli Lilly and Co.
Gantenerumab	gantenerumab	Phase III, recruiting	A>M	3-11,18-27	Hoffman-La Roche Inc.

Boris Decourt, Fadel Boumelhem, Evans D. Pope III, Jiong Shi, Zoltan Mari, Marwan Noel Sabbagh. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. Current Neurology and Neuroscience Reports (2021) 21: 39

VI. アデュカヌマブ (Aducanumab)

アデュカヌマブは認知機能が正常な高齢者から採集された末梢血リンパ球ライブラリーから拾い上げられ Neurimmune 社により生産されたりコンビナントヒト IgG1 抗体である。2007年に Biogen 社に売却され、検討が続けられてきた。可溶性および不溶性 A β に結合するが、A β 重合体には1万倍以上の選択性を持っている。A β 3-7番領域をエピトープとしており、オリゴマーとフィブリルに選択的に結合すると考えられている²⁾。

アルツハイマー病のトランスジェニックモデル動物(Tg2576)を用いた前臨床では9月令の若齢動物の脳内 A β プラークを用量依存性に減少させたが、22月令の高齢動物では A β の減少は認められなかったことから、存在する A β の除去よりも A β の重合を阻害するものと考えられた。動物実験における A β 減少は認知機能の改善には繋がっていなかった。

2016年に P1a 臨床治験(NCT01397539)が53名のアルツハイマー病患者に対して行われた。低用量 ≤ 30 mg/kgのアデュカヌマブ投与では副作用(SAE)を認めなかったが、高用量 60 mg/kg アデュカヌマブ投与では amyloid-related imaging

abnormalities (ARIA)が認められた。興味深いことに、アデュカヌマブ 60 mg/kg を投与された患者では、3週間にわたり血漿中の A β 40 と A β 42 が上昇していたことから、高容量のアデュカヌマブは可溶性 A β モノマーと結合して引き抜いているものと考えられた¹¹⁾。しかしながら投与24週後の認知機能については13項目 Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog13)で有意差を認めなかった。

続いて P1b 臨床治験として行われた PRIME 治験(NCT01677572)では、前駆状態から軽症のアルツハイマー病患者において脳内 A β レベルが大幅に減少することが示された。月1回のアデュカヌマブ投与が1年間継続されたが、脳内 A β 減少は用量依存かつ時間依存性であり、Mini-Mental State Examination (MMSE) と Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes (CDR-SOB)とで評価した1年後の臨床症状の進行をプラセボと比較して有意差をもって遅らせていた。

このような結果を得て二本の大規模 P III 治験“ENGAGE”(NCT02477800)と“EMERGE”(NCT02484547)が行われた。両治験ともアルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)と軽度認知症に

対して行われ、CDR-SOBが主要評価項目に設定された。当初の予定では2020年に申請の計画であったが、2019年3月に、バイオジェンは両方の治験の中間評価の結果から、EMERGE治験では有望な傾向はあるものの、ENGAGE治験は主要評価項目の改善は認められる可能性はないとして治験の中止を発表した³⁾。この中間解析は2018年末までに18か月間の治験を完了した1748名のデータを用いた解析結果であったが、いずれの治験においても主要評価項目を達成することは困難との判断であった。

ところが、2019年10月に、バイオジェンは、3285名の対照者のデータを解析した結果、両方の治験において高容量のアデュカヌマブ(100 mg/kg)に有用性が認められたとし、FDAの審査を申請することを発表した。EMERGE治験では78週目のCDR-SOB得点は、高容量群ではプラセボ投与群と比較して有意な改善を示していた(22% vs. placebo, $P = .01$)だけでなく、MMSEにおいても(18% vs. placebo, $P = .06$)、ADAS-cogにおいても(27% vs プラセボ, $p=0.01$)、AD-ADLにおいても(40% vs プラセボ, $p=0.001$)として、バイオジェンはいったん中止された治験データについての再解析を行い、当初の用量が低すぎたことを明らかにしEMERGE治験では臨床的な有用性が示されていたと主張した⁴⁾。

この発表は、早期アルツハイマー病患者に対する症状進行の抑制について、統計的に有意な効果が高容量アデュカヌマブ投与により引き起こされたとする結論であった³⁾。バイオジェンはFDAにアデュカヌマブの承認を申請したが、この申請について問題とする意見もあった。

アデュカヌマブの解析結果は2020年11月6日のFDA専門委員会にかけられたが、多くの専門委員はこの解析結果は不十分とする意見であった。専門家委員会での検討は以下の4つの論点に集約された。(1) 302治験(EMERGE)は、301治験(ENGAGE)とは独立してみた場合にアデュカヌマブがアルツハイマー病治療薬として有効性を示す十分な根拠とみなせるか(投票結果: 賛成1、反対

8、保留2)。(2) 103治験(PRIME)は、アデュカヌマブの治療有効性を支持する根拠となっているか(投票結果: 賛成0、反対7、保留4)。(3) アルツハイマー病の病態生理に対するアデュカヌマブのファルマコダイナミクスからみた有効性に十分な根拠を提示できているか(投票結果: 賛成5、反対0、保留6)。(4) 301治験と302治験の探索的解析結果と103治験及びアルツハイマー病の病態生理に対するファルマコダイナミック効果を合わせて考えた場合に、302治験結果は、アルツハイマー病の治療薬としてのアデュカヌマブの有効性を示していると考えられるか(投票結果: 賛成0、反対10、保留1)。この要約に見られるように専門家の大部分はアデュカヌマブの承認に否定的な意見であった。以前の発表と異なる内容であり、臨床治験はあらかじめ定めた評価項目に基づいてその効果を判断するという原則と相いれないものであったからである。

2020年12月5日にアデュカヌマブに対する公聴会が行われた。英国アルツハイマー病協会はアデュカヌマブの有用性に疑義を呈したが、米国アルツハイマー病協会はFDAに承認するように強く働きかけていた。

この公聴会を経て、FDAは2021年3月までに結論を出すことになっていたが、再提出資料が必要とされ、その決定が延期され、ようやく2021年6月8日にFDAはアデュカヌマブに対して迅速承認の結論を発表した。FDAは過去にも専門委員会の意見とは異なる決定をした例はあるが、異例の決定であることは言うまでもない。

FDAは迅速承認を決定したが、この判断に対しては疑義も多かった。例えばKnopmanらは、後付けの解析結果は不正確である場合が多く、FDAの承認のためには更なるデータが必要として、最低でも78週間の高用量アデュカヌマブについての追加治験が必要であるとした²⁰⁾。報道によれば、2021年6月13日までにアデュカヌマブの審査に当たったFDAの末梢・中枢神経系薬物諮問委員会(Peripheral and Central Nervous System Drugs

Advisory Committee)の委員を勤めた11人の専門家のうち3人が、今回の迅速承認の決定を受けて相次いで辞任したという。そのうちの1人は、「今回の迅速承認は、近年の米国での医薬品の承認の中でおそらく最悪の決定だ」と述べるなど波紋が広がっている。

多くの専門家が指摘しているのは、患者や家族にとって重要な「認知機能の低下を抑制する」という臨床的有用性に関して十分なエビデンスが示されないまま「アミロイド β ($A\beta$)を減少させる」という代替的な評価項目(サロゲートエンドポイント)に基づいて、アデュカヌマブが迅速承認されたという点である。現時点では、 $A\beta$ が減少すれば認知機能の低下が抑えられるという明確なエビデンスが得られておらず、当然のことながら今後2030年までの間に、この重要な点を明らかにすることが求められている。

今回、FDAが下した迅速承認は、条件付きの承認である。迅速承認とは、重篤もしくは生命を脅かすような疾患を対象として、临床上の有用性が予測できるような代替的な評価項目に基づいて医薬品を承認する仕組みである。アデュカヌマブに関して言えば、2本の第Ⅲ相治験においてアミロイドPETにより評価された脳内 $A\beta$ 沈着が用量依存的・時間依存的に減少するという結果に基づいて迅速承認との結論が下されたのであるが、脳内アミロイド β の減少はあくまで代替評価項目であり、認知機能の低下抑制という臨床評価項目ではない。アデュカヌマブの迅速承認に当たり、FDAはアミロイド β の減少が患者に臨床的有用性をもたらすだろうと期待されるが、その臨床的有用性を確認するために承認要件として検証的試験を課すと説明しており、2030年2月までに検証的試験で臨床的有用性が示されなければ、その承認は取り消されることになる。

VII. レカネマブ Lecanemab

レカネマブ(BAN2401)はマウスモノクロナル抗体 mAb158 をヒト化した IgG1 抗体であり、可溶

性 $A\beta$ プロトフィブリルに選択的に結合する²²⁾。2001年、スウェーデンの家族性AD患者に見いだされたAPP変異(Arctic変異: APP E693G)では、22番目のグルタミン酸残基がグリシン残基となる $A\beta$ ($A\beta_{1-42}$ Arc)が切り出されることになり、高い凝集性を有しプロトフィブリルを形成しやすいことが知られている。アミロイド凝集は β シート構造の形成とともに単量体(モノマー)から徐々に高分子重合体へと凝集していくが、 $A\beta$ の神経細胞毒性の本体は可溶性凝集体とされている。 $A\beta$ 凝集体のうち比較的分子量の小さいものをオリゴマー($A\beta_{*56}$, Amyloid β -derived diffusible ligand: ADDL, Globulomers, Spheroids など複数の呼び名がある)と、高分子量の可溶性凝集体はプロトフィブリルと(PF)呼ばれる。 $A\beta_{1-42}$ Arc から調製した $A\beta$ プロトフィブリルを抗原として作製された抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体 mAb158(マウス抗体)は $A\beta$ Arc プロトフィブリルと同様に変異のない $A\beta$ から調製したプロトフィブリルに対しても強い結合能を有するが、低分子量の $A\beta$ や $A\beta$ のN末端配列($A\beta_{1-16}$)に対しては結合能が200倍以上弱く、 $A\beta$ のC末端配列($A\beta_{17-40}$)に対しては結合能が認められなかった。ADモデル動物実験において、mAb158は選択的に $A\beta$ プロトフィブリルを減少させることにより、 $A\beta$ 量を低下させ、 $A\beta$ 沈着を抑制することが示されている^{29,30)}。このような前臨床のデータに基づいて、mAb158をヒト化したIgGモノクロナル抗体が作成され(BAN2401)、第一相治験(NCT02094729)と第II相治験(NCT01230853)が行われた。そして複数の第三相治験が行われている。

軽度認知障害(MCI due to AD)に対するレカネマブの効果を調べる第三相治験としてのClarityAD治験(NCT03887455)は、レカネマブ10 mg/kgを2週間ごとに静注し、CDR-SOBにて、ベースラインからの臨床症状の推移抑制効果をプラセボと比較しようとする治験であり、2022年6月の治験終了が予定されている。

レカネマブ(BAN2401)についてはAHEAD3-45

治験(NCT04468659)も行われている。この治験はAD発症の高リスクを有する発症前ADに対する治験であり、第一親等に75歳以前に認知症を発症した家族を有する人、アポリポ蛋白E4を有する人、あるいは、アミロイドPETあるいはCSFの定量により脳内A β 蓄積レベルが高い人を対象としている。対象者は8週間レカネマブ5 mg/kgの点滴投与を2週間に一回受け、その後96週間にわたり2週に1回の10 mg/kg点滴を受け、続く期間には4週ごとに10 mg/kgの点滴静注を216週まで続けるというプロトコルであり、長期間の観察によりADの発症を抑制するかどうかを検討されることになる。

VIII. ソラネズマブ Solanezumab

ソラネズマブはA β の中央部分をエピトープとするモノクロナル抗体であり、動物実験では脳内A β のクリアランスを促進する作用が示されている^{7,21)}。ソラネズマブは血清中のA β に結合して、脳内A β を引き抜くことにより、CSF中A β レベルを低下させることが示されている⁸⁾。これまで4本の治験が行われたが、Expedition 1 (NCT00905372)とExpedition 2 (NCT00904683)はすでに終了し、続いてExpedition 3 (NCT01900665)とExpedition PRO (NCT02760602)も終了した。いずれの治験もソラネズマブがMCIの認知機能低下を抑制しADへの進行を抑制できるかどうかを調べるための治験であった¹⁰⁾。

具体的には、軽度AD患者に対するExpedition 3治験では、認知機能低下を抑制できるかどうかを検討されたが、その結果は否定的であった¹³⁾。さらに高リスクの発症前対象者に対するAD発症を抑制するかどうかを検討したExpedition PRO治験では有用性を示すことができなかった。Expedition研究の終了後もソラネズマブの有用性についての検討が続けられており、現時点で進行途中のソラネズマブの治験はDIAN-TU治験である。

DIAN-TU治験(NCT01760005)は、PS1変異などの遺伝的背景を有する対象者に対する第II/III相治験であり、認知機能低下の速度を抑制し、バイオマーカーの変化を抑制するかどうかを検討されている。

ソラネズマブとガンテネルマブの並行投与治験では、ソラネズマブは4週間ごとに用量を増加させてガンテネルマブと比較された。ガンテネルマブは脳内A β に対するヒト化IgG1抗体でありADトランスジェニック動物¹⁸⁾とヒトにおいてA β を減少させることが知られていた¹⁹⁾。ソラネズマブの効果は、DIAN研究で使用された4つの認知機能評価テスト(Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory Delayed Recall Test、Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol Substitution Test (WAIS)、International Shopping List Task (ISLT)、MMSE)のベースラインからの変化量で評価された。このDIAN-TU研究では、490名の参加が予定され、2022年7月に終了する予定となっている。

IX. クレネズマブ Crenezumab

クレネズマブ(MABT5102A)はヒト化された抗A β モノクロナルIgG4抗体であり、多くのA β 種に結合するが、特にA β 重合体の中でも5量体と16量体に選択性が高いとされている³³⁾。クレネズマブはA β のモノマーにも重合体にも結合し、加えてクレネズマブには重合阻害作用があり、A β 重合体を溶解させ、オリゴマーによる神経毒性から神経細胞を保護する作用が期待されている³¹⁾。クレネズマブはヒトIgG4のconstant regionはFcイフェクター機能を修飾し血管性副作用を軽減することができるとの仮説の下に作成された¹⁾。Tg2576マウスによる前臨床研究ではクレネズマブ脳内投与は炎症反応を惹起していない³¹⁾。第Ib相治験(GN29632)では4週間ごとのクレネズマブ \leq 120 mg/kg静注投与に耐用性が確認され¹²⁾(NCT02353598)、軽症から中等症のアルツハイマー病患者に対する複数の第二相治験が行われた。

その一つである ABBY 治験の主要評価項目はベースラインと比較した 73 週目の ADAS-Cog12 と CDR-SOB 得点とされている (NCT01343966)⁸⁾。BLAZE 治験の主要評価項目は PET による脳内アミロイド量の減少とされ (NCT01397578)、副次的評価項目としてベースラインと比較した 69 週目の CSF バイオマーカー値と PET によるグルコース代謝、73 週目の ADAS-Cog12 と CDR-SOB が設定されていた²⁷⁾。両治験の結果はネガティブであり、主要及び副次的評価項目のいずれも有効性を示さなかった。

しかしながらその後の解析では、極軽症の患者で高用量クレナズマブ投与群での解析結果ではクレナズマブによる早期の治療は可能性が示唆されるという結果もあり、高容量のクレネズマブの効果は、PIb (GN29632) 知見からも支持されている。このような結果を踏まえて二つの高用量クレナズマブの第三相治験が行われた。CREAD (NCT02670083) 治験と CREAD2 治験では (NCT03114657) 第二相治験で使われたクレナズマブの 4 倍に相当する 60 mg/kg が投与され、当初は 105 週間後の CDR-SOB の変化量を主要評価項目として開始されたが、途中の解析により中断されることとなった³²⁾。

現時点ではクレナズマブについては PSEN1 の E280A 変異を有する発症前の対象者に対する第二相治験 (NCT01998841) が続けられており、2022 年 2 月に終了する予定である。

X. ドナネマブ Donanemab

ドナネマブ (donanemab (LY3002813 または N3pG)) は最近開発されたヒト化 IgG1 抗 A β モノクロナル抗体であり、N 末端がピログルタメイト化した A β (p3-42) をエピトープとする¹⁴⁾。MCI と AD 患者に対する検討が進められているが、ドナネマブは複数用量の用量漸増治験では安全性と耐用性が示されている。対象者には 0.1 から 10 mg/kg のドナネマブあるいはプラセボに割り付けられて 12 週間観察されたが、10-mg/kg 投与群では

40–50% の A β の減少が認められ、さらに最近報告された TRAILBLAZER-ALZ 治験でも初期の AD 患者に対するドナネマブの有用性が示唆されている²³⁾。この多施設、ランダム化、ダブルブラインド、プラセボ対照の第二相治験では、AD の前駆帰途初期の患者の認知機能に対するドナネマブの効果が検討されている。患者は 72 週間、700 mg ドナネマブ (~ 10 mg/kg) あるいはプラセボの静注投与を受けた後、4 週間ごとに 1400 mg (~ 20 mg/kg) の投与を受けた。TRAILBLAZER-ALZ 治験の主要評価項目は 76 週後のベースラインからの iADRS の変化とされ、副次的評価項目として CDRSB、ADAS-Cog13、MMSE、Alzheimer's Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living (ADCS-iADL) と共に、A β 量とタウ量とが設定されていた。76 週目に、ドナネマブ群はプラセボ群と比較して Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) で有意な改善を示していた。大部分の副次的評価項目においてドナネマブ群は有意な改善を示していなかったが、florbetapirPET と tau PET では有意な A β とタウの減少を示していた。初期 AD 患者で示されたこのような改善は、さらに進行した AD 患者でも認められ得ることが示唆されており、TRAILBLAZER-ALZ 治験に追加して、イーライリリー社は初期 AD 患者の症状に対するドナネマブの有用性を検討するための第 II 相治験、(NCT04437511) を開始している。この TRAILBLAZER-ALZ2 治験では、ベースラインからの CDR-SOB の変化量とされており、対象者は、患者本人及び介護者による 6 か月以上続いている記憶低下を示す人とされており、2024 年までにはその結果が期待されている。ドナネマブは脳内 A β の減少と共に認知機能の改善が示されており、このような意味では有望な免疫療法といえることができる。

XI. ガンテネルマブ Gantenerumab

ガンテネルマブ (Gantenerumab) は重合した A β に結合してクリアランスを助ける細胞性因子を

活性化し、脳内 A β を除去するとされているヒト化した IgG1 抗体である⁵⁾。最近の Klein et al の報告では、4 週ごとの 1200 mg のガンテネルマブ抗体の皮下投与により発症前から中等症の AD 患者に A β の減少が確認されたとしているが、このオープン治験では、52 週および 104 週でのベースラインからの PET による脳内 A β レベルの減少を目的として行われた。さらに 2021 年の報告では、Klein et al. は 1200mg のガンテネルマブ皮下投与は投与後 36 か月にわたり脳内 A β レベルを減少させていることを報告している¹⁸⁾。前述したようにガンテネルマブは DIAN-TU 第 II 相治験 (NCT01760005) だけでなく、別の初期 AD 患者を対象とする多施設、オープンラベル、シングルアーム、ファルマコダイナミックの第二相治験も行われており (NCT04592341)、2024 年 2 月に終了する予定である。この治験の主要評価項目はアミロイド PET による 104 週後のベースラインからの A β の減少とされており、対象者は、まず 12 週間は 4 週ごとにガンテネルマブ 120 mg の皮下投与を受け、次の 12 週間は 4 週ごとの 255 mg の皮下投与、次の 12 週間は 2 週ごとの 255mg、そして残りの 103 週間は毎週 1 回の 255mg の皮下投与を受ける。初期 AD 患者を対象としたランダム化、ダブルブラインド、プラセボ対照、パラレルグループのガンテネルマブ第三相の治験も始められており (NCT03444870)、2023 年 11 月に終了する予定となっている。この治験の主要評価項目は 116 週後のベースラインと比較した CDR-SOB とされている。

XII. 我が国へのモノクロナル抗体治療薬の導入

アデュカヌマブの米国での薬剤価格は、年間 5 万 6000 ドル程度になると想定されている。日本円にして年間 600 万円になるが、実際に米国でどの程度のアルツハイマー病患者に使用されるかは不明であるが、その費用を健康保険がカバーするかどうかも含めて加入している保険会社により異

なる可能性がある。アデュカヌマブの対象は、米国で推定約 100 万～200 万人とされている脳内アミロイド β 蓄積が確認された MCI や軽度認知症の患者となるものと思われるが、実際にそのうちのどの程度の患者に使用されるかは不明である。

2020 年 12 月、バイオジェンは日本でアルツハイマー病を対象にアデュカヌマブの承認申請を行っている。通常の医薬品では、審査期間が 1 年程度であることを考慮すれば、2021 年内に結論が出るものと予想されている。

文献

- 1) Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, Varisco Y, Buccarello AL, Antonello K, et al. An effector-reduced anti- β -amyloid (A β) antibody with unique A β binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of A β . *J Neurosci Society for Neuroscience*. 2012;32:9677–89. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4742-11>.
- 2) Arndt JW, Qian F, Smith BA, Quan C, Kilambi KP, Bush MW, et al. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Sci Rep*. 2018;8:1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24501-0>.
- 3) Biogen. (2019a). Biogen and Eisai to discontinue phase 3 ENGAGE and EMERGE trials of aducanumab in Alzheimer's disease [Online]. Available at: <https://investors.biogen.com/news-releases/newsrelease-details/biogen-and-eisai-discontinue-phase-3-engage-andemerge-trials>
- 4) Biogen. (2019b). <https://investors.biogen.com/static-files/5a31a1e3-4fbb-4165-921a-f0ccb1d64b65> [Online]. Bittner T, Duning T, Rabe C, Clayton D, Quartino A, Bohorquez SS, et al. P32 Phase III studies of crenezumab in early (prodromal to mild)

- Alzheimers disease (CREAD/CREAD2) : biomarker results. Clin Neurophysiol Elsevier BV. 2020;131:e194–5. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.12.038>.
- 5) Bohrmann B, Baumann K, Benz J, Gerber F, Huber W,Knoflach F, et al. Gantenerumab: a novel human anti-A β antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- β binding and elicits cell mediated removal of human amyloid- β . J Alzheimers Dis. 2012;28:49–69. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110977>.
 - 6) Cummings JL, Cohen S, Van Dyck CH, Brody M, Curtis C, Cho W, et al. A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology. 2018;90:E1889–97. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005550>.
 - 7) DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:8850–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.151261398>.
 - 8) DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Paul SM, Holtzman DM. Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Science. 2002;295:2264–7. <https://doi.org/10.1126/science.1067568>.
 - 9) Decourt B , Boumelhem F, Pope III ED, Shi J, Mari Z, Sabbagh MN. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. Current Neurology and Neuroscience Reports (2021) 21: 39
 - 10) Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2014;370:311–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1312889>.
 - 11) Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A,O'Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv Elsevier Inc. 2016;2:169–76. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.06.002>.
 - 12) Guthrie H, Honig LS, Lin H, Sink KM, Blondeau K, Quartino A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of crenezumab in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease treated with escalating doses for up to 133 weeks. J Alzheimers Dis. 2020;76:967–79. <https://doi.org/10.3233/JAD-200134>.
 - 13) Honig LS,Vellas B,WoodwardM, BoadaM, Bullock R, Borrie M,et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2018;378:321–30. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1705971>.
 - 14) IrizarryMC, Sims JR, Lowe SL, Nakano M, Hawdon A, Willis BA, et al. O4-08-06: Safety, pharmacokinetics (PK) , and florbetapir F-18 positron emission tomography (PET) after multiple dose administration of LY3002813,A β -amyloid plaque-specific antibody, IN Alzheimer's disease (AD). Alzheimers Dement Wiley. 2016;12: P352–3. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.665>.
 - 15) Janus C, Pearson J, McLaurin JA, Mathews PM, et al. A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease.

- Nature. 2000;408:979-982.
- 16) Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2020. *mAbs*, 12:1, 1703531, DOI: 10.1080/19420862.2019.1703531
 - 17) Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *mAbs*, 13:1, 1860476, DOI: 10.1080/19420862.2020.1860476
 - 18) Klein G, Delmar P, Kerchner GA, Hofmann C, Abi-Saab D, Davis A, et al. Thirty-six-month amyloid positron emission tomography results show continued reduction in amyloid burden with subcutaneous gantenerumab. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2021;8:3–6. <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.68> This study demonstrates potential long-term efficacy of gantenerumab as an amyloid lowering mAb in AD.
 - 19) Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D, et al. Gantenerumab reduces amyloid- β plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11:101; <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0559-z>. Based on these results, gantenerumab was established as a safe and effective potential AD treatment.
 - 20) Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen. *Alzheimers Dement*. 2019;2020:1–6. <https://doi.org/10.1002/alz.12213>.
 - 21) Legleiter J, Czilli DL, Gitter B, DeMattos RB, Holtzman DM, Kowalewski T. Effect of different anti-A β antibodies on A β fibrillogenesis as assessed by atomic force microscopy. *J Mol Biol*. 2004;335:997–1006. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.11.019>.
 - 22) Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther BioMed Central Ltd.*; 2016;8; <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0181-2>
 - 23) Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021;384:1691–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>.
 - 24) Monsonogo, A. and Weiner, H. L.. Immunotherapeutic Approaches to Alzheimer's Disease. *Science* 302: 834-838. 2003.
 - 25) Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, et al. A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2000;408:982-985.
 - 26) Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide: a case report. *Nature medicine*, 9,448-452, 2003
 - 27) Salloway S, Honigberg LA, Cho W, Ward M, Friesenhahn M, Brunstein F, et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE). *Alzheimers Res Ther Alzheimer's Research & Therapy*; 2018;10: 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0424-5>.
 - 28) Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, et al. Immunization with

- amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999;400:173-177.
- 29) Söllvander S, Nikitidou E, Gallasch L, Zyśk M, Söderberg L, Sehlin D, et al. The A β protofibril selective antibody mAb158 prevents accumulation of A β in astrocytes and rescues neurons from A β -induced cell death. *J Neuroinflammation*. BioMed Central Ltd.; 2018;15; <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1134-4>
- 30) Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, Lord A, Laudon H, Sjö Dahl J, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe Mice. *J Alzheimers Dis IOS Press*. 2015;43:575–88. <https://doi.org/10.3233/JAD-140741>
- 31) Ultsch M, Li B, Maurer T, Mathieu M, Adolfsson O, Muhs A, et al. Structure of crenezumab complex with A β shows loss of β -hairpin. *Sci Rep Nature Publishing Group*. 2016;6:1–11. <https://doi.org/10.1038/srep39374>.
- 32) Yoshida K, Moein A, Bittner T, Ostrowitzki S, Lin H, Honigberg L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effect of crenezumab on plasma and cerebrospinal fluid beta-amyloid in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-0580-2>.
- 33) Zhao J, Nussinov R, Ma B. Mechanisms of recognition of amyloid- β (A β) monomer, oligomer, and fibril by homologous antibodies. *J Biol Chem American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.*; 2017;292:18325–43; <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.801514>
-

症例報告

摂食制限型神経性やせ症の体重回復に茯苓飲が有効であった3症例について

大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座 精神医学分野 田上真次、
佐竹祐人、池田学
阪和いずみ病院 精神科 末廣聖
関西労災病院 精神科 佐々木祥子
大阪医療センター 精神科 田宮裕子

Abstract

Anorexia nervosa (AN) is a severe mental disorder and its mortality rate is much higher than other mental disorders. Not only an intense fear of gaining weight but also abdominal symptoms such as epigastric pain and postprandial fullness may often restrict dietary intake, especially for restricting-type AN patients. Thus, medications that ease these abdominal symptoms may be beneficial for treatment of restricting-type AN patients.

In this case report, we show that Bukuryo-in, a traditional Chinese medicine, which is frequently used to improve upper gastrointestinal symptoms such as epigastric pain and postprandial fullness, was quite effective for three cases of restrict-type AN patients. Their minimum BMI was 11.7 ± 0.9 kg/m² (mean \pm SD) and they reached 16.3 ± 1.6 kg/m² approximately one year after the administration. Selection of an adequate traditional Chinese medicine often needs skillful examination and experience. However, we think Bukuryo-in can be widely used for restrict-type AN patients because patients are generally thin and often shows similar abdominal symptoms. Besides, different from Rikkunshito, Bukuryo-in does not include licorice which causes one of the most frequent adverse effects, that is, pseudohyperaldosteronism. We think that our finding may be helpful for psychiatrists who engage in treatment of AN patients. Bukuryo-in can be safely used even though they do not have special knowledge about traditional Chinese medicine.

Key words: 摂食制限型神経性やせ症、茯苓飲、六君子湯、漢方薬、食後愁訴症候群
restricting-type anorexia nervosa, Bukuryo-in, Rikkunshito, traditional Chinese medicine,
postprandial distress syndrome

Three cases of restricting-type anorexia nervosa that were successfully treated with Bukuryo-in
Shinji TAGAMI MD, PhD, 1*, Yuto SATAKE MD, 1, Takashi SUEHIRO MD, PhD, 2, Shoko SASAKI MD, 3, Hiroko TAMIYA
MD, PhD, 4, and Manabu IKEDA MD, PhD 1

¹Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan,

²Department of Psychiatry, Hanwa Izumi Hospital, Osaka, Japan,

³Department of Psychiatry, Kansai Rosai Hospital, Hyogo, Japan,

⁴Department of Psychiatry, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan.

*Correspondence: Shinji TAGAMI, MD, PhD, Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, D3
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan.

Email: tagami@psy.med.osaka-u.ac.jp TEL +81-6879-3051, FAX +81-6879-3059

I. はじめに

神経性やせ症は自分の体重や body image における障害、体重増加に対する恐怖、病気の深刻さに対する認識の欠如から食事量を制限し、極度の低体重にいたる¹⁾。他の慢性精神疾患に比べてその致死率は著しく高いとされている²⁾。神経性やせ症は自己誘発性嘔吐や緩下剤・利尿剤などの反復使用のない摂食制限型とそれらを使用する過食・排出型のサブタイプに分類される。認知機能の異常が神経性やせ症患者の中核症状や社会的適応能力と関連しているのではないかと考えられている^{3,4)}。一方で、身体的要因の関与も大きいと考えられる。例えば神経性やせ症のじつに90%が食後愁訴症候群の診断基準を満たすという報告がある⁵⁾。よって食後の不快感や膨満感を何らかの方法で緩和させることができれば、神経性やせ症の治療に有用となる可能性がある。

漢方薬である六君子湯(茯苓、蒼朮、人參、半夏、陳皮、大棗、生姜、甘草)は機能性ディスぺプシア症状の改善に効果がある⁶⁾。茯苓飲(茯苓、蒼朮、人參、陳皮、枳実、生姜；下線部の生薬は六君子湯と共通)は六君子湯に類似した漢方薬であり、これも機能性ディスぺプシアに対して用いられる。構成生薬の点から見ると、茯苓飲は消化管蠕動運動を抑制する甘草を含まず(六君子湯には含まれている)、逆に消化管蠕動運動を促進する枳実を含んでいる(六君子湯には含まれていない)。よって茯

苓飲は六君子湯より強い消化管蠕動運動促進作用が期待できる。また、茯苓飲は胃切除後早期吻合部狭窄による胸やけ、吐き気、嘔吐、つかえ感の治療に有用であると報告されている⁷⁾。さらにラットを用いた実験では胃切除後の吻合部狭窄部位の index of submucosal edema は六君子湯投与群と対照群では有意差がなかったが、茯苓飲投与群は対照群に比べて有意に改善した⁷⁾。つまり茯苓飲は六君子湯に比べて、胃内残渣物をより効率よく胃の外へ排出させる可能性がある。

今回、minimum BMI が 11.9 ± 0.8 (mean \pm S.D.)の最重度の摂食制限型の神経性やせ症4症例(female patients, age 25 ± 5) (Table)に、茯苓飲 7.5g/日を投与した。これら4症例はDSM-5における摂食障害制限型の診断基準を満たし¹⁾、かつ全例で食後の腹部膨満感と不快感があり、腹部診察で胃部振水音が認められた。本症例報告では茯苓飲を十分期間継続使用できた3症例と、自己中断した1症例を比較し茯苓飲の効果について検討および考察を行った。

II. 症例

1. 症例1 27歳女性 主訴；さすがに痩せすぎだと思う
病歴)

同胞2名中第2子。出生歴問題なし。真面目で頑張り屋である。18歳大学入学時は身長168.4cm

Table Clinical information of the cases in this report.

	Age of onset (years)	Duration of illness (years)	Years of schooling (years)	WAIS-III (V/P)*	Minimum BMI (M)	Achieved BMI (A)	(A) - (M)
Case 1	20	7	16	102 (112/90)	11.7	16.0	4.3
Case 2	21	0.5	14	77 (76/83)	12.5	18.0	5.5
Case 3	18	2	14	109 (115/99)	10.8	14.9	4.1
Case 4	20	11	12	72 (69/80)	12.6	13.9	1.3
Mean \pm SD	20 ± 1	5 ± 5	14 ± 1	90 ± 18	11.9 ± 0.8	15.7 ± 1.8	3.8 ± 0.9

* V; Verbal, P; Performance. SD; standard deviation. WAIS-III; Wechsler Adult Intelligence Scale-III. BMI; body mass index.

体重 58kg であったが、20 歳頃より体重が気になり始め、45kg まで減った。22 歳で某市役所に就職したあとも徐々に体重が減少し 40kg に落ちたところで無月経となった。24 歳時には 35kg となりその状態が約 3 年間続いた。過食嘔吐や下剤の乱用はない。両親と同居していたが、入院の 7 カ月前から独居していた。職場の検診で重度の貧血とるい瘦、無月経のため当院産婦人科を受診、摂食障害を疑われて神経科に紹介となった。

治療経過)

初診時体重 33.3kg, BMI 11.7、本人の同意を得てすみやかに入院加療を行った。WAIS-III は全検査 102, 言語性 112, 動作性 90 であった (Table)。食後の腹部膨満感を訴えていたため sulpiride 50mg/日、茯苓飲 7.5g/日、acotiamide hydrochloride hydrate 50mg/日、緩下剤の内服を開始、Nutrition Support Team (NST) の協力のもと、リフィーディング症候群に留意しつつ徐々に摂取カロリーを漸増した。入院 3 カ月後、体重は 37kg, BMI は 13.1 まで回復、本人の強い希望にて退院となった。退院後も処方と同じままで継続、退院から 6 か月が経過した時点で体重は 45kg, BMI は 16.0 まで回復、職場復帰が可能となった。同時期に sulpiride と acotiamide hydrochloride hydrate は投与終了とした。茯苓飲は本人の希望により継続し、sulpiride 投与終了 1.5 年後に終了した。以後 1 年以上が経過しているが BMI の低下はなく維持出来ている。

2. 症例 2 21 歳女性 主訴：食後の腹痛
病歴)

同胞 2 名中第 2 子、出生歴問題なし。短大卒業後、アルバイトをして生活していた。家族と同居。父親は患者に甘く、母とは常に口論が絶えない。身長 149cm、体重 40.0kg を維持していたが、夜間までアルバイトをして、帰宅後も食事を摂らない生活が約半年間続いた。食べると腹痛がすると訴え、体重は 31.0kg まで減少した。両親が心配し、当院総合診療科を受診、腹痛精査のため入院となっ

た。内科的精査で身体疾患を疑う所見は認められなかった。過食嘔吐や下剤の乱用はなく、やせ願望を積極的に訴えることはなかったが、“このままの体重でいたい”と述べ経口摂取が入院中も一向に進まなかった。このため摂食障害が疑われ神経科に転科となった。

治療経過)

精神科入院時体重 28.0kg, BMI 12.5、本人の同意を得て神経科での入院加療を行った。WAIS-III は全検査 77, 言語性 76, 動作性 83 で境界線レベルであった (Table)。食後の腹痛と腹部膨満感の訴えが強く、食事時間が 1～2 時間かかることが殆どであった。sulpiride 50mg/日、mirtazapine 15mg/日、mosapride acid 15mg/日、緩下剤の内服を開始、NST の協力のもと、リフィーディング症候群に留意しつつ徐々に摂取カロリーを漸増した。腹痛・腹部膨満感が強く食事量を増やすのに時間を要した。約 5 カ月間に亘る入院でようやく体重は 35.1kg, BMI は 16.0 まで回復、退院となった。ところが退院後、食事量が再び減り始め退院 2 カ月後には体重 30.9kg, BMI 13.9 まで低下した。そこで茯苓飲 7.5g/日を開始したところ、体重は徐々に増加し退院 5 カ月後には再び体重は 34.6kg, BMI 15.6 まで戻せた。その後も茯苓飲 7.5g/日を継続し、退院 1 年 7 カ月後には体重 40.0kg BMI 18.0 まで回復し、アルバイトを再開することができた。また茯苓飲を含む全ての薬剤を漸減オフとした。全ての薬剤を中止して 1 年以上経過するが、体重の低下は認められない。

3. 症例 3 20 歳女性 主訴：食後に胃もたれが
する
病歴)

同胞 2 名中第 1 子。出生歴問題なし。真面目で勉強熱心。実父は本人が中学 3 年生の頃、くも膜下出血で他界。以降は母、弟と 3 人暮らし。中学、高校とやせ願望なく体重のピークは高校生の頃で身長 158cm, 体重 48kg, BMI 19.2 であった。大学入学後、複数の友人と体重を比べ合うようにな

りダイエットを始めた。体重が38～39kgに落ちた頃より頻回に感冒に罹患するようになった。体重が33kgまで減少、微熱が続くため内科にて精査入院となった。内科的精査で消化管疾患、内分泌疾患、悪性腫瘍、感染症、自己免疫疾患はいずれも否定された。過食嘔吐なく、やせ願望はない、食べられるようになりたいと訴えていたが、エンシュアや食事を隠れて破棄していたことがわかった。内科主治医が問いただしたところ、泣きながらダイエットをしていたと告白した。このため摂食障害が疑われ神経科に紹介受診となった。入院時の最低体重は27.0kg, BMI 10.8。中心静脈栄養と経腸栄養が施行され、体重は徐々に増えて31.9kgとなり、約3カ月に亘る内科入院を退院した。

治療経過)

引き続いての精神科での入院を希望しなかったため、外来で治療を開始することにした。WAIS-IIIは全検査109, 言語性115, 動作性99であった(Table)。“しっかり食べようと思うのだが、実際に食事を始めるとすぐに満腹になり苦しい”と訴えていたため、sulpiride 50mg/日、茯苓飲7.5g/日を追加した。2週間後、腹部膨満感はやや改善、その後食事を4回に分けた方が楽であるとのこと、茯苓飲を10.0g/日に増量した。体重は増減しながらもゆっくりと回復し、精神科治療開始8カ月後には36.9kg, BMI 14.9まで改善、大学通学を再開できた。その後さらに6カ月間同処方続けた後に投与終了とした。精神科診療を終了して1年後も36～37kgで体重を維持できている。

4. 症例4 31歳女性 主訴；人前で食事ができない

病歴)

同胞なし。生後間もなく祖父母に引き取られた。高校生の頃まではやせ願望もなく体重は56～58kgを維持していた。高校卒業後はアルバイトをして生活していた。祖母の姉が離婚して同居するようになってから、祖父母の仲が陰悪となり、リ

ビングで食事をするができなくなった。自室で食事をしてはいたが、摂取量が減り、外食することも億劫に感じるようになった。痩せ始めてからその体型を維持したいと思うようになった。20歳の頃、神経科を初診した。通院は不定期で就労はせず、病気がちな祖父母のケアをしていた。この期間、体重は34～36kg, BMIは13.1～13.9で推移していた。31歳時、祖母が自宅で嘔吐を繰り返していたのを見て以降、吐き気が強くなり食事が殆どできなくなった。ふらつき、倦怠感が強く、立っているのも困難な状態となったため、本人の同意の上入院加療を行うことになった。

治療経過)

入院時体重は32.0kg, BMI 12.6まで低下していた。WAIS-IIIは全検査72, 言語性69, 動作性80で境界線レベルであった(Table)。NSTの協力のもと、リフィーディング症候群に留意しつつ徐々に摂取カロリーを漸増したが、吐き気と食後腹部膨満感の訴えが強く経口摂取はなかなか進まなかった。処方入院前より内服していたsulpiride 100mg/日、ethyl loflazepate 1mg/日、緩下剤を続けた。茯苓飲7.5g/日も定期処方されていたが、粉薬は飲みにくいとこのこと継続を望まなかった。経管栄養を適宜併用し、体重は徐々に回復、入院約6週間後には36.3kg, BMI 14.0まで回復、本人の強い希望にて退院となった。

退院後も吐き気と食後腹部膨満感が続いたため、茯苓飲の定期内服が必要と考えたが、本人の意向を汲んで腹部症状が強いときに頓用で飲む方法を選択した。茯苓飲の内服量は1日平均5g/日であった。他の処方はそのまま続行した。退院2カ月後には42.0kg, BMI 16.2まで回復し、この状態を概ね退院1年後まで維持できていた。しかしその後、他の処方はずべて継続していたが茯苓飲を次第に飲まなくなり自己中断してしまった。自己中断の理由を問うと、やはり粉薬は飲みにくいとの理由であった。体重は36kg, BMI 14前後まで徐々に低下、そのままの状態約2年間が経過している。

Ⅲ. 結果

最重度の摂食制限型の神経性やせ症4症例に対して、茯苓飲7.5g/日を投与した。このうち症例1,2,3は継続して茯苓飲を内服し、BMIは16.3±1.6まで改善、いずれも社会復帰が可能となった。症例4は約1年間茯苓飲を継続し、他の3症例と同様にBMIは一旦16.2まで改善したが、その後服薬を自己中断し、13.9に低下したままで約2年間経過した。症例4のWAIS-IIIスコアは他の2症例と比較して悪く、すべての症例の中で罹病期間が最も長い(Table)。これらの因子が影響して、他の3症例とは異なり良好な結果とならなかった可能性がある。しかしながら、茯苓飲の内服を続けていた約1年間の期間は、BMIが他の3症例と同様に16まで回復していたことより、本症例においても茯苓飲はBMIの改善とその改善効果の維持に有用であった可能性がある。

Ⅳ. 考察

茯苓飲を継続して内服した3症例はBMI4以上の改善を維持し、社会復帰が可能となった。一方、第4症例は茯苓飲の内服を自己中断し、一旦は増加したBMIを維持することができなかった。以上より、茯苓飲は摂食障害制限型のBMI改善とその改善効果の維持に一定の有用性がある可能性が示唆された。

漢方薬の主たる副作用の一つに、甘草による偽アルドステロン症がある⁸⁾。茯苓飲は類似薬の六君子湯と異なり、甘草を含んでいないので、この副作用を回避できる。また甘草は鎮痙作用を持っているため、茯苓飲には甘草を含む六君子湯よりも胃内残渣物をより効率よく胃の外へ排出する効果があると考えられる⁷⁾。逆に茯苓飲を内服することにより下痢をしたり、苦みで内服が困難な場合は、甘草を含む六君子湯を代用する方がよいかもしれない。

今回のstudyの限界は、全てのケースで向精神薬を併用していることである。sulpirideは全症例に使用されており(第4症例のみ100mg/day、他は

50mg/day)、症例1と2では各々作用機序が異なる胃腸運動蠕動促進作用のある薬剤を用いている。よって茯苓飲単独でBMI改善効果がどの程度あったかどうかは不明である。また、罹病期間やWAIS-IIIスコアも個々の症例間で異なる(Table)。従って茯苓飲が摂食障害制限型のBMI改善に効果があることを明確に示すには、併用薬の種類・量は一定とし、かつ罹病期間やWAIS-IIIスコア、発症年齢などに統計学的に有意差がない2群に対して、茯苓飲を投与する群としない群にランダムに分けた条件下での検討が必要である。

また、現時点では漢方薬は本邦と中国、韓国など限られた国々を除いては使用されていないことも事実である。近年、北米において一部の漢方薬(大建中湯)を用いた治験が実施されている。将来的に、生命予後が良好ではない摂食障害に対して、茯苓飲をはじめ漢方薬の適応が国際的に拡大されれば理想的であると考えられる。なお匿名性に配慮しつつ仁明会精神医学研究誌で症例報告をする旨を伝え、全ての患者から同意を得た。

なお、本症例報告に関して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Association, A. P. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edn., (American Psychiatric Association, 2013) .
- 2) Papadopoulos FC, Ekbom A, Brandt L, Ekselius L. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br. J. Psychiatry* 2009; **194**: 10-17.
- 3) Gillberg IC, Gillberg C, Rastam M, Johansson M. The cognitive profile of anorexia nervosa: a comparative study including a community-based sample. *Compr Psychiatry* 1996; **37**: 23-30.
- 4) Tamiya H, Ouchi A, Chen R *et al.* Neurocognitive Impairments Are More

Severe in the Binge-Eating/Purging Anorexia Nervosa Subtype Than in the Restricting Subtype. *Front Psychiatry* 2018; **9**: 138.

- 5) Santonicola A, Siniscalchi M, Capone P, Gallotta S, Ciacci C, Iovino P. Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 4379-4385.
- 6) Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y *et al.* Randomized clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia--a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2014; **26**: 950-961.
- 7) Hattori Y, Kamibayashi S, Satoh H, Kojima M, Watanabe T, Omura K. Effects of "Bukuryo-in" on early anastomotic stenosis after gastrectomy. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1995; **28**: 966-970.
- 8) Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. *JAMA* 1968; **205**: 492-496.

Deutsch

Français

Español

Русский

中國語

原典紹介

ストリンドベルク (August Strindberg) 自伝 —精神病理学的人格分析— その3 アルフレッド ストルヒ (Alfred Storch)

仁明会クリニック 武田敏伸
大原一幸
林三郎

解題

1921年、ストルヒ Alfred Storch(1888-1962)はストリンドベルク(注1)の病蹟学を発表した。1926年、ヤスパース Karl Jaspers(1883-1969)(1913年、著名な「精神病理学総論」を発表)が「ストリンドベルクとファン・ゴッホ：ヘルダーリンとスウェーデンボルクとの比較関連、病蹟学的分析、Strindberg und Van Gogh. Versuch der pathographischer Analyse unter vergleichende Heranziehung von Swedenborg und Hoelderline, 1926」(村上仁訳)を発表し、5年前に発表されたストルヒの「ストリンドベルク自伝」を批判した。ヤスパースは、精神病の精神症状を性格、状況から了解可能であるというストルヒに反対した。ヤスパースは精神病理学的に「了解可能 verstehbar」,「了解不能 unverstehbar」に鑑別し、統合失調症は了解不能と識別した。村上仁教授はこのヤスパースに対する批判は、穏当さに欠くと批判された。

ストルヒはガウプ Robert Gaupp 教授の弟子である。ガウプ(1870-1953。ウエルニッケの弟子)は有名なパラノイア、ワーグナー症例を発表し、パラノイア Paranoia はその人の人格構造、体験から心理学的了解的に発生すると考えた。ガウプはウィーンの世界精神分析学のフロイト Sigmund Freud(1856-1939)の考えを、それなりに受け取っていた。ガウプは所謂チュービンゲン学派を形成し、ヤスパース、シュナイダー Kurt Schneider(1887-1967)らのハイデルベルグ学派と競合するようになった。

チュービンゲン学派のストルヒと同じ年の同僚であるクレッチマー Ernst Kretschmer(1888-1964)は精神病症状を人格(性格)構造、体験、環境(状況)、動機、反応(抑圧、衝動)から多次元的多 dimensional に了解、理解し、治療することを提唱した。

ストルヒは当然、このようなチュービンゲン学派の中でストリンドベルク自伝を発表したものである。

ストリンドベルク August Strindberg(1849-1921)はスウェーデンの作家で「結婚小話」で宗教を侮辱した廉で訴訟され、3回離婚し、「下女の女」、「父」、「廃人の告白」、映画化された「令嬢ユリエ」、「地獄」、「死の舞踏」、「不和」、「孤独」、「青書」などの作品を世に送り出し、1921年、63歳で胃癌、浮腫で死亡したと言われている。

(訳者注1)コトバンクやウィキペディアでは、「ストリンドベルク」は「ストリンドベリ」と表記されている。

Japanese Translation of "AUGUST STRINDBERG IM LICHT SEINER SELBSTBIOGRAPHIE"
Toshinobu TAKEDA, MD, PhD¹⁾, Kazuyuki OHARA, MD, PhD²⁾, Saburo HAYASHI, MD, PhD³⁾

1) Jinmeikai Clinic

2) Ohara Kokoro no Clinic

3) Past Associate Professor, Hyogo College of Medicine

1) 4-31 Koshimizu-cho, Nishinomiya, Hyogo 662-0864 Japan
oiouaea@msn.com

2) 1-13-22-115 Tanaka-cho, Higashi-nada, Kobe, Hyogo 658-0081 Japan

3) 6-8-302 Matsushita-cho, Nishinomiya, Hyogo 662-0962 Japan

目次

序論

1. 基本的人格
2. 精神病までの内的発展
最初の統合失調症の増悪期
24歳時の危機的状況
3. 恋愛体験
4. 統合失調症性精神病
経過の叙述
形式的分析
内容的分析
5. 終末状態

要約

精神医学的回顧と展望

当号では、目次の「4. 統合失調症性精神病」の章を翻訳する。

4. 統合失調症性精神病

ストリンドベルクが40代の半ばに発症した統合失調症性精神病は、恐らく1894年の終わりのストリンドベルクが地獄の叙述をした時点で初めて始まったのではなく、かなり以前に始まっていた。

精神病は潜行性に始まり、初めはゆっくりと徐々にはっきりと認められる病気の兆候が出現するので、精神病の初発時点を認識することは彼の自己叙述を根拠にしても容易ではない。初期の統合失調症のプロセスを指摘しうる体験の変化は、1893年の半ばにはすでに見いだされる。(注1)結婚の2か月後にロンドンの2番目の妻のもとから急に逃げ出すとともに、彼のこれまでの人格構造から最早理解できないように思える体験が始まった。

彼は落ち着きなく、正しい目標もなく突然旅に出て、大抵は金銭上の厄介なことと戦いながら、絶えず新たな困難に陥ってきた一方で、内面的には、受動性という奇妙な状態で生きていた。つまり決断力もなく、運命論的につらい体験を享受していたのである。(注2)

麻痺した感情の中で、「彼は運命を変えるために敢えて指に触れなかった。何故なら彼は失敗に終わることを恐れていたのである。」彼は麻痺すると

感じたのである。彼は自分の身に降りかかったことを最早正しく理解できていなかった。それは魔法にかけられたようであった。正しい事柄へとは向かっていかなかった。それは自然ではないし、出来事の論理でなく、確かに何か別のものであった。どことなく、詳しくわからないし、公式化できず、彼にとって全てが変化して見えた。彼は落とし穴の中にいると感じていた。不確かなものが彼にとどろいてきた。それは彼の願望を暴き、それを無にしてしまう運命であった。

ある状況が彼にダンテの地獄の光景を思い起こさせた。また別の状況が彼の悪夢の充足として現れた。彼は、詳しく説明できないほどの何か不気味なものに対する不安の中で生きていた。彼はあたかも天罰でも受けているかのように、彼の黒い手で運命をつかむかのように感じていた。

古くからある決して落ち着かない罪責意識が新たに目覚めた。友人や知人は彼にとっては敵の光の中に見えるように見えた。彼は、復讐を成し遂げるために彼らを傷つけたと感じた。そして不安や猜疑の中で全てから引きこもったのである。(注3)

93年の8月頃、妻と和解をするために、彼を温かく迎え入れようとしてくれる義理の父母のどこ

ろで、彼は、まるで罫の中のような観察隔離室の中に居るかのように感じた。彼は、まるで悪魔がおびき寄せる蛇穴にいるかのようなはっきりとした印象を抱いたのであった。長期間、妻と出会い、再び一緒になるということに挫折するという持続的な誤解と不都合な偶然は、超自然的な力が彼の運命に介入する思考を目覚めさせた。

自我が変化したのものとして体験された。彼は狂わされることを恐れた。(注4)そして常に不安が観察される中で生きていた。そして彼の全現存在は、可能な限り自分が普通であることを示す、つまり何も異常に気付かれないことが唯一の努力になった。(注5)

彼は、生活がまるで夢の段階にあるかの如く、もはや十分に現実感を抱くことができなかった。彼は外部にある強く暗示的な力の下にあり、ある程度の責任に対しても感じることはなかった。1893年から1894年の秋から冬にかけて、再び妻と一緒にすることは、新たな仲違い、新たな再発見をもたらせた。娘の誕生で、夫婦を互いに縛りつけることができた。彼は新生児と結びつくことを恐れた。何故なら、母との分離が目の前に迫っていることを空気の中で感じた。そしてその時、子供に縛られることで、それを足かせのように感じた。温かく持てなしてくれる妻の裕福な親戚の家に対しては、彼はずっと憧れていた。

彼は、物質的なもののみが重要で、動物的なものが包み隠さず出現するこのような環境の中に沈んだかのように感じた。つまり食物と排泄である。乳牛として扱われる乳母。腐った野菜を持った料理女。これに加えて永遠の議論と、一般によく隠れている身体症状の提示。その時彼は、ずっとさらにずっと光と純潔と平和と愛、和解を切望していた。彼は、壁の中で、誘惑や世界の穢れから守られている修道院の古い夢を見た。そこを彼は忘れたし、忘れることができた。しかし信条は欠けており、服従も欠けていた。

1894年の秋、彼は最終的に妻と別れ、パリに向かった。(1894年11月に始まった)次の地獄の時

間の中でストリンドベルクは、妻と子供を突き離れた後に、孤独で人付き合いをせず、世間と離れた生活をパリで過ごした。彼は友人や知り合いから遠ざかり、ひどい学生部屋に引きこもり、化学や錬金術に取り組んだ。(注6)愛と学問の間の選択に関しては、彼は学問を選択した。何か不純なものとして追想されるような過去の体験の上で、彼は精神の純粋性、男性の純潔を享受した。

異常な研究衝動が彼に目覚めた。精力的に、彼は硫黄の研究に従事し、中にある炭素を証明しようとした。彼は現行の化学を覆して、不死を手に入れるつもりでいた。彼を取り囲む砂漠の厳粛で恐ろしい静寂の中で、彼は目に見えないものと戦うために全身全霊で挑んだ。けれども時折、スカンジナビアの家族のクリスマスの食事が、故郷のクリスマスの夜を思い出し、愛情のない行動のための良心の呵責を目覚めさせた。彼は別れを告げ、出発した。

「私は恐ろしいガイエテ通りを歩いて行った。そこでは、群衆のわざとらしい快活さが私を傷つけた。ドゥランブル通りは、暗くて静かだが、地区の別の通り以上に、絶望感をもたらせてくれた。私はモンパルナス通りを曲がり、リラのブラッセリーのテラス席に座った。数分間、美味しいアブサンが私の喉の渇きを潤した。その時、娼婦と学生の一団が私を圧倒した。そして彼らが、鞭で私の顔を叩いた。フリエに追いたてられ、私はアブサンを置き、別の店に急いだ。そこは、サンミッシェル通りにあるフランコプレミアというカフェだった。灰から火へ！2番目の群衆が私に叫んだ。世捨て人のヘダ！エウメディネンによって叩かれ、球状のフルーツのファンファーレに導かれ、私は家へ逃げた。」

彼はますます心身が衰えていった。身体が疲弊し、乞食が見知らぬ人の慈善的な援助を乞う程、殆どお金がなく、彼は、化学の作業の際にかかったリンパ管炎のために、病院を訪れなければならなかった。

死の思考が、彼を襲い、全てが、不気味で恐ろ

しい照明の中に現れた。食事中、彼は恐ろしい社会の中に居るのに気付いた。死者の頭である。鼻が欠け、目がなかったり、唇が垂れ下がっていたり、頬が腐って落ちたという死者の頭があちらこちらにあった。それは、罪人と死刑囚の饗宴であった。彼はヒ素の杯を用いて、ジギタリスで彼に従う髑髏に乾杯した。

それは、彼にとって象徴的な意味を持つ、気づけないような関連や関係を表した。散歩の際、聖ルートビヒの立像のそばを通り抜けようとした時、彼は聖者の3作品を思い出した。それは、盲人施設、大学、礼拝堂であった。それは、苦しみから、知識を通じて、贖罪に至ると彼は解釈したのであった。彼は、最後の別れの手紙で、妻を突き離れた後、散歩の際、彼は道に迷い、全ての街道には特別な意味があることに気づいた。

「私は夕方に薄暗い地域を散歩した。私はマルチン運河通りを超えていったが、そこは墓のように黒く、そのようにされているようにも見えた。そこで人が入水自殺をした。私はアリベール通りの角に立ち止まっていた。何故、アリベール？それは誰か？化学者が私の硫黄の中で見つけた黒鉛、アリベール黒鉛と言えないか？そこから何が起きて起こるのか？それはコオロギであり、何か説明できないものの印象が私には続いた。その時、デュー通りに出た。神が共和国を廃止した時、なぜ神なのか？共和国は靈廟から神の原初的な決定を奪い去った。ポーレペール通り。悪人にとって美しい滞在地、ドボンディ通り。悪魔が私を連れていく？私はもう通りの名前は読めなかった。道に迷い、私の足跡を引き返した。けれども再び道を見つけることは出来なかった。私は恐ろしい小屋の前に戻ってきた。皮の剥がれた肉や腐った野菜、ザワークラフトの匂いがした。胡散臭い形のものが私のそばをうろついた。そして粗野な言葉を漏らした。私は見知らぬものを恐れた。それは私の方へ右からも左からも向かってきて、私を汚い袋小路に追い込んだ。不幸、悪徳、犯罪が横行しているように見えた。売春婦が私の道を塞いだ。

通りの若者は私を笑った。クリスマスの光景は繰り返された。悲しいかな！私が世界や人から離れるや否や、誰が私にこのような罫を仕掛けたのか？誰かが私をこのような罫に落とした。そいつはどこにいるのか？私はそいつと戦う！」

彼はこの出来事において、出来事の抵抗できない論理に操られる、目に見えない非難の手に気づいたと信じ、自分を未知の目標へと追いやったのである。

「私は、目に見えない手が、私の歩みをでこぼこ道へと導いたのを発見した後、私はもはや孤独を感じなかった。私はたとえうまく行かなかったとしても、自分を厳しく行動や言葉で観察した。しかし私が罪を犯すとすぐに、現行犯で誰かが私を捕まえ、罰が正確な時間と細かいことにこだわった形で生じた。改善しようという力がここで介入するという疑念を遺すことはなかった。見知らぬものが、私にとって個人的な知り合いとなった。私は彼に話しかけ、感謝し、助言を問うた。時折、私は彼が使用人として、ソクラテスの神霊の合図に類似したものとして現れたと思った。見知らぬものによって支えられる意識は私にエネルギーや安心を与えた。その結果、私が決してできるとは思えなかった力を示した。

病院を去った後、彼はますます一層孤立した。人間に嫌気がさして、彼は新しい世界への再生を体験した。その世界には誰も彼についていくことは出来なかった。彼にとっては自分は死んでいるかのようでもあり、彼の生活は、別の空間へと向かっているかのようでもあった。些細な出来事が意味を持ち、意義深いもので満たされ、偶然の出来事が、自身の運命を感じられる関係になった。全てが彼にとって前兆であり、予言であり、警告であり、罰であった。ショーウィンドウに、彼は彼の名前の最初の文字を発見し、それが銀白色の雲の上を漂い、その上に虹がかかった。それは永遠なるものとの絆の象徴であった。

至る所で、オルフィアという名前が彼に立ち向かった。例えば、奇跡に近い天啓を見つけたと思っ

た化学の本の中であつたり、モンパルナス墓地の記念碑の上であつたり、古い修道院に見える家であつたり、ホテルオルフィアであつたりした。あのオルフィアという年老いた化学者の中に、守護霊を見出したという考えにおいて、彼は後にホテルオルフィアに侵入した。新しい恋愛関係を始めることを、さらに新たな不幸な偶然によって挫折した時、それは彼が恋愛を断念するというサインであり、彼はより高い目的を認識したと信じ、その背後に身を隠したのである。孤立し、世界に対して役に立たず、正しい目標、生ける人の世界、虚栄心とは関係のないパリでのむなしい快樂を放棄して、彼は新しい宗教性が彼の中で発展して行くかのように、彼の精神状態を教義に基づいた見解として体験した。多かれ少なかれ思考へと濃縮する感覚の大混乱であつた。

彼は内的感覚の前代未聞の拡大を体験した。予期せぬ無限の力を持ったかのように感じた。彼は魔術的な方法で、遠くのものに影響を及ぼすことが出来たと信じ、奇跡をなすことが出来るか試みた。彼は見当違いの恋愛から脱出し、恐ろしい孤立が引き起こされ、小さな娘の肖像画を魔法の力で操作することで、同じ病気を引き起こそうとした。そしてそのことが彼と家族が再び結びつくことを可能にしたのである。彼は、罰を受けないはずはないと予感した。それは、風変わりな現実離れた知覚の中で到来が予告されたのであつた。

「私は夜一人で顕微鏡の前に座り、当時私には理解できないが、しかし私に強い印象を与える思いがけない出来事に会つたのである。私は4日以来、クルミを発芽させ、今、ハート形で、梨の芯より大きくない芽を、種の葉の間に植えた芽を摘んだ。私が顕微鏡の板の上で、石膏のように白く、祈りの時のように高く掲げ、組み合わせられた両手を発見した時、私の興奮が想像できるでしょう。それは幻視ですか？ 幻覚ですか？ 否！ 驚愕で起こった打ちのめされた現実！ 不動で両手は私に向かって呪文のように伸びてきて、私はその五本の指を数え、親指は短くて、まさに女性か子供の手

であつた。私をこのような私を狼狽させる光景で驚かせた友人は、その現象を確認するように求めた。彼は、組まれた二つの手を見るための透視者である必要はなかつた。その手は、観察者に慈悲の助けを求めていた。それは何だったのか？ 両方の最初の成長していない葉、テウチクルミ、ジュピターアイヘルというクルミの木の葉だ。さらに何もなかつた。そしてそれにもかかわらず認められない事実、10本の指が、人間の形から哀訴の手ぶりへと組まれたという事実、深淵からの叫びであつた。信仰心が薄すぎて、経験的な教育によって判断力が奪われ、そのことは私から過ぎ去っていた。」

多種多様の不運な出来事がさらに生じた。彼はホテルで騒音に悩まされた。昼食の際、彼の仲間が、隠れた視線や悪意ある言葉で表現される秘密の敵意を示した。彼は自分にホテルで陰謀が張り巡らされていると思った。1896年2月、彼はホテルオルフィアに移った。そこでなされたが、説明することが出来ない体験を、彼は未知の力の天啓と考えた。

彼は見るという点で進歩した。つまり、対象を変化した形態で知覚したのである。暖炉の中の燃え尽きていない炭から悪魔と小人の彫像が現れた。彼はそれが不活性物質や炎の芝居であると知っていた。しかしその背後に現実が存在していた。枕が、ミケランジェロのような形で彫像された大理石のように見えた。彼が何か不正なものに出会つた時、それは醜い怪物それどころか悪魔のように現れた。そのこと全てが彼にとって自然なことのようであるが、いわば超自然的なものという印象に留まり続けた。彼は、ナポレオンとその馬丁が傷病者の隊舎のドームに居るのを見ることが出来た。

彼は金を作ることに従事し、オルフィアの化学に重要な解明を見出したのであつた。同時に、彼が偶然手に入れたバルザックの作品「セラフィタ」を通じて、スウェーデンボルグの観念世界を初めて見たのであつた。「セラフィタは私の福音書であり、それが来世と密接につながっているので、

生活に私が吐き気を催し、贖えない郷愁が私を天国へと引き付けたのであった。私がより高い現存在に対して準備されているのは疑いない。私は世俗、世間的な世界、この人間や作品を軽蔑した。私は、永遠なるものが試し、この世界の地獄の炎が近々の救済を威厳あるものにする、罪がなくて正されたものを自分の中で見たのである。」オルフィアとスウェーデンボルグは、彼を勇気づけたり罰したりする守護神となったのである。「私は彼女が見えなかったが、彼女の存在を感じた。彼女は幻影であれ、幻覚であれ、私の精神を表した。しかし私が集めた小さな日々の出来事は、それが私の現存在の栄枯盛衰に影響を及ぼしたように見える。」

そこで彼はかつて卵型に切られた糊を見つけた。一つには207という数字、もう一つには28という番号がついていた。それは彼にとって鉛(原子番号207)を意味した。鉛とケイ素を用いて彼は後に金を作ろうとした。

ホテルオルフィアにおいて彼は、恐怖と不確実に陥れ、あらゆる不安を掻き立てる知覚によって妨害された。彼は陰謀を企てられ、金の合成法をスパイされると気づいたと思った。彼は追跡されると思った。彼の以前の友達と弟子であるロシア人P(かつて39頁の参照1で挙げたポール教授)は、Pの妻が、彼のかつての恋人であったが、彼が考えるように、彼を殺すためパリにやってきた。窓の下の谷間から、ロシア人によって演じられた彼のお気に入りの戯曲の魔法のハーモニーが聞こえた。それは、彼が到着したことを知らせるものであった。彼はかつて復讐するためやってきたロシア人に対して卑劣で粗野に振舞った。丸一か月、午後4、5時間音楽を聴いたが、音楽家は見えなままだった。彼はロシア人がいることに確信を得ようとしたが、誰からも何も知ることが出来なかった。というのは、彼がそう思うように、全てが彼に反して結びついていたのである。彼は、数週間前、Pの到着を知らせてくれた、ロシア人と親しい画家に問い合わせた時、新たな障害が彼に次のよう

な方法で作られていた。巨大なデンマークの犬が中庭に居て、子供がドアの敷居に座り、スペードの10のカードを手を持っていた。

恐ろしい夢で彼は不安になった。彼はアブサンに癒しを求めた。それは彼にとって唯一の楽しみであり、最後の悪癖であった。その楽しみは、新たな腹立たしいことによって台無しになった。カフェでの彼の席は占められており、酔っ払いが彼の邪魔をし、彼のグラスが倒れ、煙突の火が付いた。疑いなく、巧みで目に見えない手で仕組まれた光景が起こったのである。

「若い男が私には理解できないしぐさでソー(銅貨)を机に置いた。多くの人の中では、見慣れないし、一人であったので、彼は敢えて抵抗しなかった。しかし怒りに幻惑され、私は何が起こったのかはつきりさせようとした。彼は、乞食に与えるかのように私にソー(銅貨)をくれた。乞食!それは私の胸に突き刺さる短刀であった。乞食!まさにお前は何の価値もない、そしておまえは。ウェ이터がやってきて、私に心地よい場所を提供してくれた。ソーを私は机の上に置かされた。それをウェイターが私のところに持ってきた。何たる侮辱。そして彼は丁寧な私に言った。「若者があなたの机の下にソーを見つけ、あなたのだと思った。」」

彼は新たな感覚知覚と感情印象を体験し、魔法の力を自由に使えると信じた。

「私は、キャンパスにあるノートルダム教会の方向からカッコーが鳴くのが聞こえた。それはけれども不可能だ。私の耳の感覚は超過敏になっており、メウドンの森からの音を知覚した。」「私は小切手を札と金貨に変えるためパリに向かった。ケヴォルテールは私の足の間を揺れ、それが私を驚かせた。ドカルーセル橋は車の重みで振動した。今朝、チュイルリー駅やオペラ通りまでの動きは連なっていた。町はいつも振動しており、それを感じ、鋭い神経を持たねばならなかった。サンジェルマンデプレ教会の近くで、私は霊柩車に出会った。その時、2つのマリア像が車で運ばれていた。跪き、手を組み、視線を天空に向けたマリア像の

一つは私に強い印象を与えた。」彼はデンマーク人の画家と食事をした。その人が体調不良を訴えた時、彼はその人に外套を掛けた。その時、あたかも外套を掛けられることで魔法をかけられたように、その人は突然飛び上がった。

予感と意味体験は彼に「パリの滞在は終わるであろう」と言った。

ノートルダムデシャンの十字架の上にある風見鶏は、そこから北の方向へ飛び立つかのように、翼をばたつかせているように見えた。彼がある晩天国で見たと思った雌鹿は、彼に頭で南東の方向を指し示した。

彼は爆発、地震、落雷を予期した。オオカミが近づいた時の馬のように、彼は危険を察知し、逃避を思案した。彼は天意の不興をいつもはっきりと感じると思った。高慢さから復讐を訴えてきたことを非難した。彼は傲慢によって罪を犯してきたと思った。というのは、神智学者や神秘学者と関係を結び、スフィンクスの謎を解いたと思い込んでいたからであった。

彼は天変地異を予期した。死ぬことの願望の中で、彼は青酸カリの入った瓶の栓を抜き、致命的な匂いを発散させた。しかし、計画を実行する際、予期せぬ出来事が起こり、妨げられた。

彼は疑わしく観察した。彼の隣の部屋に、外国人が引っ越してきた。そして、彼をからかうかのように全て彼の動きを繰り返した。

金を作るという最後の努力は失敗に終わった。彼はその研究に絶望した。彼は、家族の幸運を幻影の犠牲にしたことで、自分で自分を責めた。

「私はアームチェアに沈み込んだ。異常な重圧が私の魂を圧迫した。磁気が壁から流れ出るようであった。眠気が私の手足を襲った。私は力を集中し、外に出るため立ち上がろうとした。私が廊下を通った時、私の机の隣の部屋で囁く声が聞こえた。何故声が囁くの？自分を隠そうとする意図か。ダッサ通りに行き、ルクセンブルグ庭園に足を踏み入れた。私は足を引きずって歩き、腰から足まで麻痺し、家族と一緒にいる男の後ろでベンチに座っ

た。私は毒を入れられた。それは私に浮かんだ最初の考えであった。女子供を毒ガスで殺したポポフスキーがやってきた。彼は、ペッテンコーファーの有名な実験の後、ガスを、壁を通して流した奴だ。何をなすべきか？警察に行くか？否！私には証拠がなかったら、愚か者として投獄されよう。災いあれ！孤独の人間、屋根の雀に風が吹く。決して私の存在の不幸は大きくなる。そして私は、暗がりやを怖がる見捨てられた子供のように泣いた。」

彼は、夜、新たな暗殺に対する不安から寝付くことができなかった。

「3時間眠ることなく、そこに横になっていた。なかなか眠気が現れなかった。私の体を通じて、不安な感情がこっそり近づいてきた。私は隣接する両方の部屋から流れる電流の犠牲者である。緊張が膨らみ、それにもかかわらず、抵抗し、ベッドから離れた。私は殺される！という考えに取りつかれた。私は殺されるつもりはない。私は、廊下の端にある彼の部屋に居る使用人を探すために、外に出た。しかし彼はそこに居なかった。離れて、立ち去った秘密の共犯者が買収された。私は、ペンションの管理人を起こすために階段を下りて廊下を走った。私にはできると思えない冷静さで、化学物質が流入して気分が悪くなったことを口実にした。その晩、別の部屋を依頼した。」

次の日に、彼は植物園の近くのホテルに移った。まもなくそこで追跡が始まった。隣の部屋で、不可解なものが積み上げられていた。地獄の機械が作られた時、彼の上で騒音が始まった。女主人は、態度を変え、女中は同情の流し目を投げかけた。一日中、車輪が彼の上で回転した。彼は、魔法使い、黒魔術師、アナーキストとして死刑を言い渡されたという確かな印象があった。彼は植物園で世界と別れを告げた。「私がホテルの庭に再び足を踏み入れた時、私は人の気配を感じた。私が居なくなった間に、やってきた。私はその人が見えなかったが、感じた。

隣の部屋で、疑わしい装置が設置されていた。

反対側にある家の屋根の上で、二人の作業員がいた。彼らは、何かの道具でガラス戸に狙いをさだめ、個人のサロンで、紳士淑女の一団が座っており、指で彼の部屋を指し示した。

「10時にランプを消して、静かに寝入った。死者のように断念した。私は目覚めた。時計が2時を打ち、ドアが閉じた。そして私は、私の心臓を吸い取る吸い上げポンプによって持ち上げられるかのように、ベッドから出た。私が立ち上がった時、電気のシャワーを首に浴び、地面に押しつけられた。私は再び立ち上がり、服を掴み、庭に転落した。恐ろしい動悸の略奪であった。私が服を着た時、私の最初のはっきりした考えは、家宅捜査を目論むために警察を呼ぶことであった。しかし、家のドアと管理人室は閉まっていた。私は窓の方に進み、右のドアを開けた。夜間灯が点火している調理場に足を踏み入れた。私はそれをひっくり返し、深い暗闇の中にいた。恐怖で、私は再び正気を取り戻した。私が思い違いをしているとするならば、私は絶望的であるという考えに導かれ、私は自分の部屋に戻った。庭にアームチェアを引っ張って行って、星空の下で座り、何が起こったのかについて考えた。

病気？私は調子が良かったので、私の身分を明かすまでは、ありえない！暗殺？明らかに、私はその準備を見てしまった。ところで、この庭園のここらあたりで、私の敵のいる範囲の外側で、私は元に戻った。私の心は完全に正常に機能した。

目に見えないものとの無駄な戦いによって疲れ、私はアームチェアに座り込んだ。美しい夏の夜の星の下で、私はウトウトした。タチアオイは温かな7月の風に揺れていた。」

別の日に、彼はディエップの友人のところへ逃げた。そこでも彼は迫害を受けたのである。

「最終的に時計は2時を打った。何も起こらなかった！急に尊大になり、目に見えないものに挑み、物理的な実験をする意図で、私は立ち上がって、両窓を開け、2本の蠟燭に火をつけた。私は燭台の背後の机に身を置き、私は胸を露わにし、標的

として姿を見せ、未知なるものに挑んだ。私は未知なるものに対してお人よしだ。

電気のような流動体は、感じられたが、弱まった。私は道具として作った磁針で眺めたが、逸脱の痕跡はなかった。つまり電気はなかった。しかしますます緊張し、私の心臓は力強く鼓動した。私は抵抗し、稲妻のように早く、流動体が私の体を満たし、窒息させ、私の心臓を吸った。私は1階の広間に行くため、階段を降りた。そこでは、私に、緊急用の仮の寝床が用意されていた。その時私は5分間横になり、熟考した。電気が発せられたのか？いや、磁針は何も示さなかった。病気が第2時間に対する恐れで引き起こされたのか？それも違う。私には攻撃に反抗する勇気が私にはなかった。私が犠牲者となった未知の流動体を付けた蠟燭を何故私がつけねばならなかったのか？答えを得ることなく、無限の迷路に迷い込み、私は無理やり寝ようとした。その時、新たな放電が私を襲った。それはサイクロンのようなものであり、私はベッドから引き離され、狩が再び、始まった。私は壁の背後に身を潜め、戸のコーニスの下、暖炉の前に身を置いた。結局、フリアが私を見つけた。精神の不安、特にパニックの驚愕が増加し、私は何にも襲われず、部屋からバルコニーまで逃げ、そこでしゃがみ込んだ。」

彼はスウェーデンに行き、親しい医者へ彼の状態に関する説明を求めた。彼は窓から飛び降り、とげで足に裂傷を負い、医師の部屋に逃げてきた。際限ない猜疑の中で、彼は自分が病気であるという確証を与えたが、確信を与えなかった。彼は、友達が、発見の成果を得るために金合成の発見者である彼の命を狙っていると疑った。無駄に彼は、その嫌疑に抵抗したが、そのことを馬鹿げていると感じていた。

「被害妄想は存在しえたであろう。この地獄の三段論法を作り上げた達人はどこにいるのか？」

彼は、高潔な友人への感謝の気持ちが恩知らずの気持ちに変わろうとする運命を忌々しく思った。その医師が彼に読み物として勧めた神話の中で、

彼は自身の運命に対するヒントを見つけたと思った。高慢の罰として冥界の恐ろしさを体験しなければならぬブリグの神話や不正者の足を鞭打つ茨野の神話は彼に、自分が高慢の罰として地獄に居るということを伝えていた。

「そしてこの現実はこの幻想をもっともらしい方法で確証しているので、私は最終的にそれを信じなければならなかった。」彼は医師を天意によって送られた悪魔とみなしていた。彼は、恐ろしい夜の取り乱しの中で、見知らぬ声が叫ぶのを聞いた。「薬局の経営者 ルトハルト」彼は医師が自分に狂気呼び起こすアルカロイドを与えようとしていたと思った。そして何度も繰り返し、幻想が嚙む歯の間に入れ、理性の限界を超えて飛んでいくということを理解していた。

1894年8月、彼は、妻が義理の両親に宛てた手紙によって、ニーダーオーストライヒに招待された。彼は妻とは、義理の母のところでは会わなかったが、彼が6週の乳児の時に去った娘と2歳半の子供として再会した。彼は、天国の性愛のない愛を感じていたが、彼にとっては天国の教育の始まりの様であった。

奇妙な風景に彼は圧倒された。彼はそれを見て見たことがあることを思い出した。それはホテルオルフィアで見たものであり、酸化鉄で描かれていた。それは金合成をもくろんでいた深皿の中に描かれていた。義理の母が彼に詳しく紹介したスウェーデンボルグの作品の中に、地獄の描写があるが、この風景は自然に向かって描かれた如く、その地獄を再現しているものであった。それは彼に重く押し掛かる地獄と呪詛であった。

地球の存在全体が、彼にとっては、より高い理性によって構築された牢獄の中に居る生活のように思えた。「私は、他者の幸福を傷つけることなく、歩を進めることができない。

そして他者は私に苦痛が生じなければ、幸福で居続けることは出来ない。」

地獄の中に居るという思考は次の体験の中にあるというのは、奇妙な感性化が、地獄の中に居る

という思考が次の体験の中にあるのを見出してくれる。「ダマスカスへ」という作品の中にある光景の文学的加工を参考。）

「私は村の周辺地域を散歩した際、小川が私を、両方の山の間を流れ、山峡の道と呼ばれる切通に導いた。崩れた岩壁が本当に荘厳な外観を与える切通しの入り口に、私は全く風変わりな風に引き付けられた。荒涼とした城を抱く山は、垂直にそそり立ち、山峡の門を形成しそして小川はミュール滝に移行する。自然の演出によって、岩壁はトルコ人の頭のような形を呈した。住民の誰もがその類似性を否定しなかった。さらに下で、水車小屋が山の岩壁に寄りかかっていた。ドアの鍵のところに、車の油を入れたヤギの角が掛けられ、その横にぎっしりと箒が立て掛けられていた。これらすべてが自然で、通常であるにもかかわらず、どんな悪魔が魔法のこのような両方の属性を仕掛けているのかと私は自問した。この朝、私の散歩道で、さらに湿って暗い道にさらに立ち向かって行った。木の家がその異常な外観から私を惹きつけた。それは長くて低い6つの暖炉の戸口を有する建物であった。暖炉の戸口！神のために私はどこにいるのか？ダンテの地獄の像が、私に唾を吐きかけ、棺があり、その中で罪人が赤く燃えていた。そして6つの暖炉の戸口！悪魔？卑しい現実。ひどい悪臭、溢れ出る便、ブーブー言う豚のコーラスが漏れてきた。強そうな犬が私に立ち向かってきた。それはパリのアトリエを見張っていたあの怪物と全く似ていた。さらに歩いていくと、水車小屋の歯車、鍛冶屋、製材所から耳を聳せんばかりの騒音が彼を襲った。土砂降りや旋風を伴う嵐で荒廃した風景がさらに野性的になった。

「その氾濫は、足を滑らせる先鋭な小石を、灰緑色の泥の層で覆った。私は水を超えたかったが、橋は壊れ、私は斜面に留まり続けた。外に突き出た岩壁はその落下で、聖母マリア像を脅かした。マリア像は、弱くて神々しい肩だけで下に伸びた山を掴まえていた。

私は、偶然のこのような結びつきを深く考える

中で、私のたどった道を引き返した。その偶然は共に一つの大きな全体を形成し、超自然的というよりも奇跡的なものであった。」

彼は、街道で出会ったその土地に住む、乞食、精神障害者、身体障害者といった不幸な人々の光景で、その土地は悔悛のために以前定められた場所であり、スウェーデンボルグが地獄として描いたこの土地と都市との間にある秘密に満ちた関係が存在するという確信を強めた。

再び妻とよりを戻すことに反対した彼の祖母(義母の母)が病気になった時、彼の罪責感情が新たに吹き起った。その病気に関して、彼の邪悪な意思が影響しているのではと懸念した。怒りの中で、彼は老人の像に対して手を挙げ、罵りの言葉を発した。彼は良心の咎めに襲われ、とりわけ、魔術に関する本から、邪悪な意思は、一人の人間に対して、その人がいなくても十分に影響を及ぼすことができることを知ったのである。同時に彼自身が冒流行為の対象であるという疑念を抱いたのである。

「一方で良心の呵責、もう一方で恐怖という両方の碾臼が私を細かく搗り碎き始めた。」

今、新たな苦しみが始まった。

子供を愛するために、彼は、究極で至高の楽しみであり、自閉的な夢想によく耽っていた単独での散歩を断念せねばならなかった。

「事実、私の朝の心は、ほぼ陶酔といえる調和と拡大を受け楽しんだ。私は行けなかったが、逃げた。私の体から重々しさが消え、全ての悲哀が蒸発した。私は魂全体である。それは私の集合体であり、祈りの時間であり、神の使徒である。今、私は全て、私自身を犠牲にして、些細な愛情を否認しなければならないので、全ての究極至高の楽しみを放棄することを私が強られる。それは、私に願い事を言う娘が私と一緒にいることである。私は、娘に愛情深くキスをしながら、彼女の申し出を断った。しかし、何故、私が自分の考えで、一人で居たいのかということに娘は理解できなくなった。彼女は泣いた。その時、私は彼女に抵抗できず、娘と

散歩に出かけた。しかし、もう2度とこの権利の濫用を認めることが出来ないと決心した。こどもは、その本来の性格、恣意性、無に対する感謝を通じて、たとえその他のことがなされなかったとしても、可愛く、魅力的であると理解される。しかしながら自分の考えに耽り、放心状態にある場合には、例えば小さなことが、無限の質問や突然の気分の変化で心を引き裂いてしまうことがある。私の娘は、恋人のように、私の物思いに嫉妬する。彼女が視線を合わせ、その時、おしゃべりで、十分に考え出された思考の網を引き裂くことができる。いや、そうではない。それは私が意図するところでない。しかしそこには、哀れで、無垢の子供から、熟考された陰謀を奪うという幻想が存在するからかもしれない。私はゆっくりとした足取りで歩き、もはや逃げることは出来なかった。私の心は捕らわれ、脳は空っぽだった。私は子供のレベルまで下げる努力をしなければならなかった。彼女が私の負担になり、私の嫌悪を呼び起こすと思ひ込んだとしても、私をひどく苦しめているものは、彼女が私に投げた深くて不満に満ちた眼差しであった。その時、開放的で正直で光り輝く顔つきが暗くなり、視線を下げ、心を閉ざし、私はその子供が私の暗い心に投げかけた光が奪われたかのように感じた。私は彼女にキスをし、腕で抱きしめた。私は彼女に花と小石を求めた。私は小枝を切り取り、彼女が牧場に追いたてなければならぬ牝牛と戯れた。彼女は幸せで満足し、その命は私に微笑んだ。私は収集の時間を犠牲にした。そうして私は馬鹿げた瞬間にこの天使の頭を引き下ろそうとした悪を贖った。愛されたのである：罪の贖い！本当に、その力は我々ほど、残酷でない。」

「反目の精神が怒り狂う。」誤解が生じ、状況が張り詰めた。彼は以前の友人であり神智学者と不仲になった。彼はプラワツキの秘密の講義を拒んだからであった。彼は復讐を恐れた。今日の天文学のシステムに関する批評を出版してすぐに、パリ天文台の長が亡くなった時、彼は神智学者が彼に

魔術の嫌疑をかけたと疑った。彼は新たな不安の地獄に陥った。神学者には遠くから彼を殺すことが出来る力があると思ったからである。

神秘学的な著作の影響下で彼は彼の偉大な錬金術的な作品を完成させるのを妨げる大精霊、夢魔、ラミエに追われていると思った。邪悪な霊から身を守るため、ダルマシアの短剣を作った。

「私が部屋に足を踏み入れた時、しばしば空気が毒ガスのように濃くなることに気づいた。その時は、ドアや窓を開けたまま作業をせねばならなかった。温かい外套と毛皮の帽子を纏い、机に向かい、書き物をした。その中で、電気攻撃と戦った。その電気は胸を押しつぶし、背中を突き刺した。しばしば私の椅子の背後に誰かが居るかのようだった。私は敵と戦う中で、短剣の刃を背後に向けた。それは夕方5時まで続いた。私はこの時間まで座り続けていたので、戦いが恐怖となった。私の力は消耗し、ランプの灯を消した。そして母と子供のところに降りて行った。」

悪魔との夜の戦いの光景を彼は次のように記述している。『その日は万霊節であった。午後、行進の間に、前触れもなく、稲妻が轟いた。彼は夜を恐れていた。』

「万霊節の際、8時ころにランプが点火され、不幸を予測する静寂が我々の小さな危機の中で支配していた。外は暗闇で、木々は沈黙し、全くの静穏であった。突風が入り込んだ時、ただ一つの、窓の裂け目から風が、唸り声を発した。それは口琴の音と似ていた。その時終わりとなった。私の母は驚きの眼差しを向け、子供を腕の中に抱きしめた。この眼差しが私に何を言おうとしているのか一瞬で分かった。「我々から離れなさい。忌々しい！」そして復讐の悪魔は、無実の人を引きずり下ろすことは出来なかった。全てが崩壊した。娘のもとに留まるという私に残された唯一の幸運を私は奪われ、悲哀の沈黙の中で、私の頭の中では命に別れを告げた。夕食の後、私はバラの部屋に戻った。その部屋は黒になった。そして私は夜の戦いに備えた。何故なら私は脅されていると感

じていたから。何時から？私はわからない。私はそれが誰であれ、悪魔であれ、神であれ、目に見えないものに挑んできた。私は神とともにヤコブのようなものと戦うつもりだ。」

11時ごろ彼の部屋の空気が濃密になり、電流が彼に流れ始めた。彼は街道へと逃げた。

「夜は暗くなり、村は寝静まった。しかし猟犬は眠っていなかった。そしてそのうちの一匹が吠えた時、その一群が私を取り囲んだ。大きく開けた口、きらきら光る眼は私に退却を強いた。私が再びドアを開けた時、私には部屋が、生き生きとし、敵意に満ちた存在に住まわれたかのように見えた。部屋の中は一杯になり、私がベッドに達しようとした時、沢山のものに侵入されたと思った。諦めて、死を覚悟した時、私はその上に倒れた。目に見えないハゲタカが翼で私を絞め殺そうとした最後の瞬間に、誰かが私をベッドから引き離してくれた。そしてフリアの狩りが再び始まった。敗北し、地面に叩きつけられ、混乱し、私は戦場に置き去りにされた。そして目に見えないものとの不釣り合いの戦いを避けた。

私は廊下の別の側にある客室のドアをノックした。そこに居て祈りを捧げていた私の母がやってきて、ドアを開けた。私に気づいた時の母の表情によって私は、自分自身に対して深い戦慄を覚えた。あなたは私の子供が欲しいの？ 私は死ぬことを望んでいた。そして焼かれることを望んでいた。あるいは、ひょっとして生きたまま焼かれることを望んでいた！言葉もない！彼女は私を理解していた。彼女は戦慄と戦っていた。信心深い女性の同情と慈悲がそれについての勝利を得た。自身の手でソファを整え、その後、自身の部屋に戻り、そこで子供と共に寝た。

偶然に、今このような悪魔のような偶然！ソファは窓に直面していた。そして同じ偶然は、そこにカーテンがなかった。つまり夜の暗闇が広がる黒い窓は空いており、私に対して口を開いているようだった。それ以外にもこの窓は、突風が今晚食事の間中ヒューヒュー言っていた窓である。私は

力尽きて、寢床に崩れ落ちた。その中で私は、この普遍的で避けられない偶然を忌まわしく思った。そしてこの偶然は、被害妄想を私の中に呼び起こす意図を持って私を迫害した。そして私は5分間休み、その中で黒い四隅をじっと見つめた。その時、目に見えない幽霊が私の体の上を通過して行き、私は起き上がった。部屋の真ん中で私は彫像のように静止し続けた。どれくらいたったのかわからなかった。天井の聖人に姿を変えて、風変わった姿勢で眠った。(おそらくカタレプシー状態であろう)

私を苦しめるために誰が私に力を与えているのか？私に拷問の苦しみを与えるために誰が私の死を拒絶するのか？私は永遠の命に対して機が熟したと思い、死の快樂の講義の後、自殺企図した時、私が侮辱していた生と死を超えた男であるのか？

私は高慢のために、タルタロス(冥界)で不安という死刑判決を受けたプレギューアスなのか？あるいは、死すべきものに力の秘密を暴露したために、ハゲタカによって罰せられたプロメーテウスか？答えのない問題、疑念、不確実、秘密。それは私の地獄であった。彼が姿を現すならば、私が彼と戦うことで、彼に反抗した！しかし、彼は、私を狂気で打ちのめし、私にあらゆる敵を求めさせるやましい心によって苦しめるために用心した。敵それは、私の邪悪な意思によって傷つけられるものである。そして私が新たな敵を見つける時はいつでも、私の良心は当惑した。

想像上の迫害者に対して、彼は不可視なものにサインで呼びかけた。彼は冬の雷鳴を永遠なるものの声として理解した。一瞬、彼はその男と同じ高さに居ると感じていた。それは彼の人格の構成要素としてであり、彼の本質の発露としてであり、有機体の機関としてであった。

「何処から人間のこのような異常な高慢が出現するのか？私は、奴隷民族を支配することに満足する領主に対する怒りの中で反乱を起こした天使が一体化した今世紀の初頭に由来しているのか？その際、私の地球を超えた巡礼は、最後の最後の

者が、私を叩き、傷つけ、汚す快樂をなす際の鞭打ちとのなるのか？私が耐えることのできなかった考えられうる侮辱とのいうものはなかった。そして私の高慢は、私の屈辱が深まるのと同じ程度に増大した。それは何か？永遠と戦い、幾分無力となったが、名誉で戦いから生まれたヤコブか？真価を試され、自分に不当に課された罰に対して無実を証明するために存在したヒオブなのか？非常に多くの関連のない思考に悩まされ、私は疲労で手綱を緩めざるを得なかった。私の過度に膨張した自我が崩壊し、退縮したので自身に生じたことは無に帰した。」

避難地との別れの後、彼はスウェーデンに向かった。

「ホテルからホテルへ追いやられ、ベッドの縁にまで走る電線に悩まされ、椅子やベッドから引き離す電流に攻撃された。」彼はルンドで医師、精神科医、神学者に助けを求めた。小さな大学の町の中のここで、彼は以前の勉強仲間と出会った。そして、物質主義と決別し、新たな宗教的覚醒が目の前に迫っていると考えた。「力強くて実り多い自然主義の時代は、物質主義の時代であった。宗教、力との和解、不可視の世界との最接近が望まれる。」彼は、若者が荒れ狂った力と再び一体化するというカノッサの屈辱を体験することが定まっていると考えた。

彼は、スウェーデンボルグの作品(特にアルカーナコレステティア)を掘り下げ、スウェーデンボルグが不可視の世界と結びつく前に同じ病気の状態を体験したことを知っていた。

「一つの言葉、その唯一の言葉を通して、それは私の魂の中の光となり、疑念や、想像上の敵や、電気技師、黒魔術師のことを不毛に悩むことが無くなった。この小さな言葉はデバスタチオ(荒廢)である。私は、私に起こった全てをスウェーデンボルグにおいて再現することが出来ることに気づいた。不安感情、胸部苦悶感、動悸、私が電気と名付けたバンド。」スウェーデンボルグと同様、彼は、天意を彼の教訓や改善のために送る霊や悪魔

によって悩まされた。何故なら、その力は、ずっと、彼らのプランを実現するためにほとんど同じ手段を用いていた。すなわち人間の型をより完全なものにするためのものであった。その唯一の方法であり治癒に至る方法は、悪魔を自身の中に求め、悔恨を通して殺すことであった。良心の呵責は同じ過ちを繰り返す無能さであり、悔恨だけは強さであり、全てを終わらせることができる。

それにもかかわらず、ストリンドベルクは地獄の終わりに疑心をもってそこにいた。彼が、カソリック主義に立ち戻ったように見える力に支持された方法を取ったとするならば、彼は、可笑しい撤回をしなかったであろうか？ そしてあるいは、神の新しくて大きな冗談にのみとらわれたのであろうか？ 彼が神のところに訪れた時、常に悪魔と出会わなかったとすれば、全ての贖罪行為は結果として単に新たな悪癖とならなかったであろうか？

「私が悪の熱狂を克服し、節制によって心のある程度の満足が得られるのであれば、私は隣人以上の自己満足に気づくであろう。そしてそれは大罪であり、その場で罰せられるべき自己愛であろう。」

ストリンドベルクは、次の年も宗教的な疑念を拭い去ることができなかった。1897年の半ばに終わった地獄に続き伝説が始まった。

伝説は、1897年及び1898年の様々な、単に関連性の乏しい体験叙述からもたらされており、第2部つまりヤコブが宗教的な分裂とその解決という象徴的な叙述に取り組んだという点で締め括られた。我々は、このようなオカルトの神智学的理論を積み上げた叙述の詳細、脱物質主義、二重身、魂の放射や膨張(注7)に関する体験や観察については看過し、その基本的特徴における精神病の終焉に至るまでの展開を辿った。

地獄の迫害体験は次の時期にも継続した。彼は幻聴に悩まされ、不都合な偶然、不運な出来事に苦しめられたが、自身、全てについて注意して説明したが、疑わしくみられていると思っていた。しかし彼は、全ての苦痛を過度の快樂と組み合わせ

せ、そしてそれに関するすべてを終わらせ、罪を犯すことと処罰を課すこととの平衡を作り出した。

「秘密に満ちた迫害に疲れ、私は、長らく、私自身を隣人に対して不当に与える新たな計画に忠実に、私の良心を綿密に吟味しようとしてきた。私は自分の曖昧な生活が忌まわしいものであると気づき、私自身の人格に対して嫌悪感を覚えた。」

彼は懐疑主義的無神論的過去を非難し、思春期危機の遠い昔の光景が目の前に現れ、罪を、死ぬまで燃やし続ける地獄の炭火のような性的情熱の放埒さに求めた。彼の過去の生活は、言葉や行為における神の冒涇、悪意、失敗、粗暴が絡まった犯罪の唯一の網であるかのように、彼には思えた。「過去の全光景が目の前に広がっていった。私は自分自身に対する恐怖で満たされ、死にたかった。恥ずかしさで私の頬から耳たぶに至るまで赤く染めた瞬間だった。利己心、忘恩、恨み、妬み、高慢といった大罪が私の良心の前で幽霊のように踊りだした。私の心が苛まれている一方で、私の健康状態が悪化し、私の活力が減退した。体が死するとともに、魂には、汚れから解放される予感が始まった。

彼は審判が下り、全般的な復活が目の前に迫っていると信じた。彼は贖罪をなし、卑下したが、それに対して反骨精神が生じた。

「私が耐えてきた全ての責め苦にもかかわらず、反抗心を保ち続け、目に見えない道案内人の意図が好意的であるかどうかの疑念を抱くことはなく信じていた。」「侮辱によって私は高慢になり、生活の小さな楽しみを放棄することで、欲望が生じ、飢えによって美食が呼び起こされるが、それは家庭の罪ではない。純潔は肉欲を激化させ、孤立の強制によって世界への愛や不健康な享楽が生まれる。」

彼には、尊厳と自己正当性が生じ、彼は反抗し、目に見えない力に対して非難を投げつけ、不利な戦いをせねばならなかった。無駄な反抗に逆行した後、彼は力の意思に屈服した。

「孤立を強いられ、人のもとで注意深く説明し、

私は自分にとって個人的な友人となった男の下に避難した。しばしば私のことを彼は怒っていた。その時、私は苦しんだ。しばしば彼がいないと思える時は、別の側面から、注意を奪われ、さらに悪くなった。しかし彼が慈悲深いときは、生活は私にとって甘美なものとなった。特に一人の時はそうであった。」

信念を取り戻すとともに、喜ばしい展望が生活に現れた。彼に降りかかった謎の出来事は彼にとって以前ほど脅威でなくなった。全ての論理が矛盾するような出来事が起こった時、彼がアブサンを飲んでいる際、特殊な偶然によって妨害され、あるいは、何か小さな違反行為の後に発作に襲われた場合、彼は、意識的な、考えられうる全知の意図を認識できると信じた。彼は、全体の信号システムが存在し、高位の力によって彼に指図することに気づいたと思った。彼は、目に見えないものが、自分を教育するとその時、確信した。しかし、彼は超感覚的な体験を最早説明しようとはしなかった。彼は天意の秘密に関する研究を放棄した。推理という道のりの上で宗教に接近すること、証明できないものを証明しようとするのは彼にとっては馬鹿げてみえた。彼は「不合理なるがゆえに信ず」と告白した。

我々はこちらでもう一度、彼の精神病について再び考え、次に形式的に、その体験構造の特別性に従って特徴づけるとするならば、内容的には以前の体験、元来の性格、人格発展の全体における立場との関係を説明することが出来る。

その精神病は、新しくて、以前の人格とは異なった体験構造の多様性を作り出している。

人格そのものと環界の不定の変化が病気を引き起こしているのである。

全てが以前と異なり、何かある特別で、異常で、了解不能に見えた。その変化は不自然で不気味な特徴を有していた。「物事が正しい方に行かず、魔法にかけられたようであった。」ある状況は、ダンテの地獄の不気味な光景の現実化のようであり、悪夢の実現のように現れた。全てが漠然とした妄

想気分(ヤスパースのいう妄想気分を参照)の中で姿を現しているようであった。状況はもはや完全には現実的な特徴を有せず、別のことのようにであり、夢のようでもあった。それは論理的にたどることは出来ず(それは出来事の論理ではない)、それは彼にとっては、どこかある点で、尚も、不明瞭で内的な関係にあり、彼には“させられる”という印象を与え、彼の願いを無に帰するために、アレンジされているようであった。

意思喪失と意思被影響性という体験が出現した。

彼自身もはや運命の男と覚えることが出来なかった。彼にとってはあたかも黒い手が彼の運命を掴み、外部にあり強く暗示をかける力が彼に影響を与えているかのようであった。彼は“麻痺した”ように感じ、彼の運命を変えることに触れようとはしなかった。決断力の無さのために、彼は、全てを運命的なものとして甘受した。

内的変化の意識によって不安が生じた。彼は精神病患者になることを恐れ、常に観察され、閉じ込められるといった不安の中で生活した。

地獄の時期が始まったとともに、具象的な世界の変化の体験と自身の自我の体験がますます分化していった。

周囲は不気味で恐ろしい(例えば、病院の光景)といったはっきりとした感情特徴を示した。全てが新たな意味の光の中に動き(ヤスパースは精神病理総論で、統合失調症のプロセスの初期における新たな意味意識について記述している)次に漠然とした中で錯乱が生じた(通りでの錯乱を参照)。その一方で、更にはっきりとしてきた象徴関係が生じた。

その時、全てが特別な象徴関係や意味に満たされたように見えた。最も自然的な現象が、超自然的な空間の中で指示された秘密に満ちた意味を持っているように思えた。外的な現象と自身の現存在の間には内的な関係が体験された。外的現実の背後には、超自然的な世界が開かれていると思われた。日々の出来事が、形而上学的な啓示となった。目に見えない力が目に見えない偶然の中で生

じてくるかのようにであった。

ショーウィンドウに描かれた虹は彼にとって結東のサインとなった。化学者オルフィラは、何度もその名声は彼と対立したが、彼にとっては守護霊になった。偶然見つけた糊の断片に書かれた何かある数字は、彼にとっては金合成にとって意味のある数字になった。

時折、意味意識は幻想的な錯覚の上で構築された。暖炉の燃え尽きていない炭は、奇妙な彫像を生み出した。それは、単なる不活性物質と火の遊びであったが、けれどもその背後に現実が存在した。奇妙な枕カバーを示すプラスチックの彫り物は彼にとって自然に見えたが、何かいわば超自然的なものの印象が続いた。(注8)

そこで段々と具象的な世界は形而上的な意味においてかなり増加した。同時に自我意識は、彼の力と才能を充進し拡大した：彼は魔法の力を所有していると感じ、その力で遠隔操作を行えると考えた。そして娘を遠くから化身魔術によって影響を与えようとした。すでに精神の可能性の異常な境界拡大を意味する全てのこのような新たな体験型に地獄の経過の中で次のようなことが加わって出現した：初めに存在した妄想気分は、内容的にはっきりした妄想観念へと濃縮化していった(誇大妄想、関係妄想、迫害妄想)。多様な種類の幻覚が出現した。特に聴覚性の幻覚と身体感覚性幻覚である(彼は都市の振動を感じた。磁気性と電気性の流動体は彼の心臓を飲み込んだ)。身体的意識(ヤスパースの身体的意識を参照、精神医学総論、56 - 57頁)が生じた(彼にとっては、誰かが背後に居るかのようであり、部屋が、生命のある敵意を持った存在で満たされたようであった)。精神病に益々特徴的である迫害体験の中で、全てこのような要素が新たな統一体へと合わさっていった。

全体の世界像は、さらに一層、魔術的悪魔的特徴を帯びてきた。(注9)：全てが象徴的な関係や意味に満たされ、霊魂や悪魔、魔術的遠隔操作、天上の力との神秘的な一体化が生じた。

精神病的な体験は一時的に、全体的に現実が殆

ど締め出されたような光景を占めたが、新たな体験によって急性に圧倒された瞬間においてであり、特にそれは、不安の高まりに伴って体験された迫害の光景である。それは完全で持続的な現実喪失には至らなかった。

彼が現実の世界と精神病の世界で暮らすことが可能である二重見当識が存在した。(注10)

彼は例えば直接的に現実として体験することができた。つまり、彼は地獄に居て、この体験を単なる象徴として、情動状態の幻覚に応じた感性化として見抜いていたのである。その風景には、スウェーデンボルグの地獄と秘密に満ちた関係があるのだけれど、彼にとっては全く自然な風景であり得たのである。それは二つの世界の中の一つの生活である。全てが、現実と超感覚的な世界によって見られた後には、全てが自然的であり、けれども超自然的であった。(注11)

落ち着いた時期には、病気のプロセスに対する判断や意見は非常に揺らいだ。特に二者択一であった：現実の迫害(陰謀、暗殺)と病気は全く交互に彼によって決断された。病感は十分に存在したが、病識は通常の意味では存在しなかった。超感覚的な方向に向かった反省は、経験的な病気の概念に基づいておらず、形而上的なものに対して問うた。つまり何故、どうしてであり、病気の見えない首謀者に対して問うた。被害妄想は起こり得た。しかし、この地獄の三段論法を操る芸術家、彼はどこに居るのか？

彼に精神病をもたらした新たな印象や体験のカオスの中で、彼は、情熱的に超感覚的な意味の統一を求めた。彼はスウェーデンボルグの観念に則っていたことに気づいた。病気は、目に見えないものによって課された罰であったが、慈悲であり、選ばれしものの象徴であった。つまり彼は次のように言うことが出来た。

「あなたに慰められ、慈悲を誇りに思い、その慈悲によって、睡眠不足、悪夢にうなされること、幻覚、不安状態、動悸に襲われ、苦しめられた全ての者を許すことができた。神性。神はあなたを

求めた。」(注12)

このこと全ては、新たな精神病的な体験に対する骨組みに過ぎない。我々は、このことを内容的な側面に従って特徴づけようと思う。我々は、精神病的な体験を担い、形成する心理学的な力について問うとするならば、我々が基本的人格から知り得た性格学的な一定の素因と傾向に出会う。十分に発達することができなかつた内的な力は、意識的抑圧的自閉的願望、懸念、羨望、不安を恐ろしい生活に至る精神病の中で殆ど目覚めさせることはなかつた。発病の初期に激しく、神や人間の正義に対する現実及び想像上の過ちや傷つきに対する長らく抑圧された良心の不安が呼び起こされたのである。彼が仲間にならざる評価を下し、神を否認したという罪責感情は、関係及び被害観念の中で表現され、そこから常にグロテスクとなった被害妄想が膨らんでいった。

精神病の初期に強く出現した物質や性的なものから離反することは、若者の現実への羞恥と性の拒絶の中で描かれている。

若いストリンドベルクが、世の中から引きこもり、自閉的な夢の中に閉じこもる傾向は、精神病において全ての間人間関係を突然解消し、幻想的妄想の世界へと転じていく形で強まった。

厳しい現実を否定する上昇、力、価値のある陶酔的な自閉的な青年期の幻想は、更に個人的宗教的な選ばれしものの信念における誇大妄想になっていった。

それは、少年に永久機関に従事するようにそののかし、刺激的な錬金術的な金合成の考えを目覚めさせたとの同じ力であった。それは、天国を荒らし、神の子になろうとした、かつて敬虔主義的で奇矯な青年の心を満たしたものであり、その中で、ストリンドベルクは、特別の神の慈悲に値すると信じ、ヨブと同一視する精神病にとって有用なものであった。当時憧憬で留まっていたものが、今、満たされ、かつて不十分だったものが、今事件となった。

被害妄想には幾らかの根源があった。それは、

すでに言及したように、不正を行ったという意識と復讐に対する恐れに由来するものであった。(注13)別の根源は、自閉的な願望の充足が現実化の際に突き当たる(彼は家族を錬金術に好都合な計画のために見捨てた時、特にはっきりと地獄の始まりにおいて)現実の、特に倫理的な抑制の中に存在した。この良心の葛藤の全てが、外部に向かって移され、外的な抵抗、障害、妨害へと移行し、ストリンドベルクは、地獄の時期の始まりに、至る所で不穏に陥った。病気の進行に伴って、現実と幻想との間の境界線がますますぼやけて行った場合、決して行動化しない単なる幻想の紡ぎものや、悪い意思である推定上魔法の遠隔操作のような、倫理的自己制御によって強いられた意思の動きは現実の不安に満ちた解釈変更を生じさせることが出来、(5巻、顕微鏡の中での子供の手の拡大)単なる思考の罪は、彼の思考世界の隠された動きに対して見通しの鋭い(注14)過剰な迫害妄想のきわめてひどい幻影へと変形していった。(特にv、10とv、11を参照。そこで、彼は死の願望の結果として、他者に対して、自身が遠隔操作で殺されることを恐れた。)想像上の被害と意気消沈といったこのような苦しみの中で、ストリンドベルクの基本的人格に対して、自身の辛苦と自己処罰欲求が思考、幻想、行動の中で堆積した罪の重圧を解放するつもりであった。良心の苦しみによって悩まされた精神が、外部に投影した困難、影響、迫害のこのような地獄の中で、自己処罰や贖罪に対する欲求が満たされた。それは一ストリンドベルク自身が理解しているように一迫害体験という意味であり、地獄という意味であった。それは、彼に全ての敵を求めさせる悪い心であるというのは知っていた。そして彼はもう一度迫害の光景に対して考えた。「陰謀でないのであれば、私の想像力が、私に自身を罰するこのような種類の幽霊を作り出したのであろう。」(v、8)(注15)

v、10で記述された地獄体験(48頁)において、その現実的価値は奇妙に現実と象徴の間を変動するが、墮落と贖罪衝動の意識が極めて強く表現さ

れている。自身の人格の倫理的矛盾の認識(53頁v、16,17参照)と倫理的二律背反の認識(48頁、v、10)はその中に表現されている。内的罪責体験は、生き生きとした感性化を見出し、内なるものから目に見えるものへ移すことで有限化することが求められる。(28頁の注を参照)

罪責の克服は、最終的には宗教の力の成果であり、精神病発病の数年前に完全に破壊されたように思えた後に、発病の中では、再び新たな生活を目覚めさせた。ストリンドベルクは、彼の性格素因の極端さをあらゆる方向に発揮させた後に、発病の数年前は、反抗的な無宗教的無神論に到達し、止めることができず、完全な虚無主義に立ち向かっているように思えた。精神病の中で、反動が生じた。個人が独断的に神に対して行った反抗心が打ち砕かれ、素朴で自己中心的な子供時代の宗教性にしがみつき、そして怪奇で自閉的な特徴を有する信心深さに支えを求め、最終的に見出したのである。決して壊れたのではなくて単に埋没してしまった信仰心は、無神論的虚無主義的な局面を否定することから、強制的に再び明るみに出た。精神病の初期には同じく、信仰心は、形而上的な意味を有する新たな体験の中で到来してくるので

ある。偶然と混沌の場所に、運命や宿命の意識が現れる。けれども、否認され侮辱された力の支配は、まず、天意に愛されることとしてではなくて、むしろネメシス(復讐の女神)に罰せられ、恨みを抱かれることとして体験された。力の怒りを再び鎮めるために、ストリンドベルクは、地獄の全ての苦しみを、目に見えないものの罰として自身に課したのである。しかし激しい内面の戦いが終わった後に、彼は宗教的な信仰心を新たに獲得することで自身を強化することが出来たのである。反抗的な混乱の霊や矛盾の霊によって彼は、目に見えない“連れ去り人”の意図に対する疑念を抱かされ、反抗を試みてしまった一方で、彼の辛苦の体験を意義深く理解したいという欲求によって彼は、常に新たに宗教的形而上的傾向に駆られて行った。最終的に戦いは、独特な宗教的形而上学を構築することによって、無神論的な懐疑主義を克服した後に終息したのである。その形而上学の中で、全てが、自身を目に見えない力の特別な道具として見なし、全ての出来事をその指図や合図と見なす自閉的で真ん中に押しやられた人格の中で中心化するのである。

注1) アドルフパウエルがこの時点で提示した事実から言えることである。パウエルは、ストリンドベルクの素朴で厚顔無恥な自己中心的行動から、想像上の復讐の一撃から不安に満ちて身を守ろうとする行動に転換することの怪奇さについて事細かに記述した。彼は、ストリンドベルクの非難に対する錬金術師的な常識外れの行動を、不安状態、被害妄想の始まりと記載した。

注2) ストリンドベルクがパウエルに宛てた手紙では、「パウエルが滞在するリュウゲンへの旅行では少なくとも2マルクが失われた。」「ハンブルグでは誰も出会うことができなく恐ろしいほど運がなく、誰も自分に金を貸してくれなかった。」と書いていた。その時次のようにも書いている。「今私は電報を打つ金もない、全く何もない。あなたが私の手紙からわかるように、神経は消耗しきっている。本来、私は自殺せねばならないし、なされるべきであったろう。」(1893年7月の23番番目のパウエルに宛てた手紙)「孤立と喧騒で私はかなり麻痺させられたので手紙を書くことができなかった。」「コレラにかかるのではという不安の中にいた。(その前の年は、ハンブルグはコレラの年であった。)」「強盗の手に落ちた」など彼は次の手紙で書いている。(93年7月の25番目のパウエルに宛てた手紙)

注3) パウエルは次のように書いている。「彼の猜疑、他者に対して犯した不正、他者を傷つけたという意識であり、復讐に対する恐れがそこに関与していた。彼はいつもその時友達のために全力を尽くすことができるという幻想が頭をよぎったのである。それは一つの夢だけを必要としていた。そしてそこから最悪のことを予期することができるかと信じていた。そしてその最も鋭いことが彼に対して生じたのである。」1893年にパウエルの手紙によると、ストリンドベルクの見捨てた女性アスパシアとその友達(ポーランド人の教授)の無慈悲にも明らかでもあり、隠れた攻撃の中での復讐に対する恐れが重篤な不安状態の中で噴出した。そしてそれを初期の被害妄想の精神状態からのみ理解しうることができる。パウエルは非難に対する不安発作について報告している。「我々が家に向かい、ヴァルトホテルの庭から、邸宅に至る暗い道に曲がった時、人が走ったのが見えなかったかのように彼は突然走り始めた。速いテンポで砂を巻き上げるだけの一對の靴底とマントをひらひらさせ、彼は、夜の暗闇に絡み合って去った。その次

の日、彼は告白した「T(親しい知り合い)はある晩に暗闇の中で彼を襲う機会を窺っていた。」その確信を彼は私に対してははっきりと表明したが、それを止めさせることができなかった。彼は片足を地獄に突っ込んでいた。パウルが報告するように、彼の猜疑と不安は、計り知れないものへと膨らんでいった。彼は敵に囲まれていると妄想し、背後からの急襲に会うことに常に備えていた。1894年には殆ど全ての友人と敵対関係にあり、多くの友人と明白な理由もなく関係を断ち、意図せぬ思い違いの亡霊と戦ったのである。そしてそれが、アスパシア小説というものを彼に生み出させたのである。」その時の手紙から彼を絶滅させると恐れが何度も繰り返し聞こえた。急いで書いた文章の断片だけが尚も存在する手紙のスタイルの中に彼の内的不穏や迫害不安に駆られることが感じられる。かつての友に対する戦いは野蛮な形を取った。彼は一人の者を別のものに対して追いたて、侮辱という形で罪を負わせることを申し出た。

パウルと関係を断った後にストリンドベルクの妻はパウルに手紙を書いた。「どうして私の哀れな夫はあなたにそのように恨みを抱くのでしょうか。パウルさん、夫は私に何も言うてくれなかった。けれども私は説明できますよ。彼は多くの人に対してもそのようなのです。その人たちは彼の友達だし、彼もそう思っていたのです。ある日突然、彼は猜疑心を抱いたのです。彼にとって想像上のことが、事実に見えるのです。そのことを論破しようと思っても無駄なのです。彼は命が長く、不幸に至ることを確信しています。彼は突然、あなたと話すのを止めて、あなたは敵だと説明した。彼は私に、あなたが我々の結婚を、墮落した預言の中に叙述したと言ったのです。あなたは、全体が幻影であり、言い尽くせないほど悲しいとわかるでしょう。というのは、他者にも彼自身にとっても特に、言い尽くせないほど災いとなったからである。

注4) 1894年5月に彼は手紙でパウルにシュライヒ医師とアッシュ医師を訪ね、自分が健康であることの証明書を書いてもらうように頼んだ。その内容は、彼自身が十分に健康であることのみならず、知的にも精神的にも以前より活動的になったということ求めた。

注5) このような情動状態の特徴には特に典型的な光景がある。「彼が村の道を歩いていたとき、彼は人が窓にいるのが見えて驚いた。その人は、外国人を、野生的で歪んだ目でこっそりと観察し、カーテンの背後に隠れていたのである。そのことで彼は不安になり、そして自分が狂ったという誤った噂が広まっているのだらうかと自問した。彼は友達に訪ねた時、次のように答えた「あなたはどこにいるのかわからないのですか?」その質問はまさに奇妙に聞こえた。「あなたは狂ってしまい正気を失ったのですか?」とも意味していた。「私はX村に居ます。」と答え、不信任感を表さないようにした。「あなたはX村が何であるのかわかりませんか? 否! 唯一の救護所です。」住民は、狂人を家に隠して生活している。そして彼は笑った。アクセルはもはや質問しなかった。彼は自問した。「観察するために私を罠におびき寄せようとしているのか?」観察されているという常時の不安が彼を非常に意気消沈させたので、彼は全く冷めた目を見、怪しげな質問を聞いたと思った。彼がそうであったように過敏に、村全体が狂気の病人だ雰囲気を感じていたと思った。それが彼を苦しめ、狂ってしまうことを恐れた。彼は移動するつもりはなかった。一つは、駅で捕らわれることを予期したからであり、もう一つは、彼はこの村で妻と逢引きしたからでもあった。」

注6) ストリンドベルクの外的な状態を、ヌットハンスンが1895年3月、アドルフパウルに宛てた手紙に記述している。(アドルフパウル作「ストリンドベルクの思い出」211頁)「ストリンドベルクは調子がよくなかった。ここで完全に不確実な方法で生活していた。時折記事を新聞から切り抜いただけであった。あるいはそうでなかったかもしれない。かれは十分に賃金が払われなかった。フィガロは彼の硫黄に関する最新の記事に対して、40フランを支払った。そこから20フラン翻訳者に支払われた。結果的にストリンドベルクの取り分は20フランであった。彼はその時、その地に住むことは罪であり、全時間を掛け売りで過ごし、どのくらい滞在できるのか、わからなかった。彼は同じ部屋の中にあるベッドの小部屋で過ごしていた。彼には衣類が十分になかった。彼は冬に淡い灰色の夏の衣装で歩き回っていたが、明らかにそれは恥ずかしいものであった。彼は人を訪ねることができず、編集者には、一度も会いに行かなかった。

「彼にはあなたに対して何かがあり、あなたに言った。彼が何もなかったことに対しては、殆ど私はわからなかった。彼は私に喜んで苦痛を与えたのではなく、彼は、私は彼にとって強すぎる人格であったと主張した。私が思っているように、いかに、あなたもそれをしなかったことを気にかけていた。彼はまさにそれにもかかわらずアウグストストリンドベルクであった。」

我々は、ある晩一緒に食事をすべきであったので、一緒に外出した。我々は、外見があまりよく見えない居酒屋の前にいた。そこでは、身なりの良くない人々が入っていった。しかしストリンドベルクは言った「いや、ここは私には明るすぎる。明るすぎる。どこか別の店にしましょう。」かれは、それを訴えるような声ではなく、まるで事実のように言った。ここは私に明るすぎる。そしてそれはアウグストストリンドベルクだ。私はそのような印象を受けたことを忘れることが出来ない。あなたは出来るときに、彼のために何かをしてあげたのでした。」

注7) 現象学的に最も意義深いのは、精神的な場所の変遷に関する体験である。その際、特に統合失調症性の分裂に特徴的であるが、意識消失は生じないのであり、正常な見当識は完全には失われず、むしろ場合によっては、同時に機能するのである。ストリンドベルクが報告した体験は、ベルリン時代において、直接的に精神病の前になされたものであった。

彼は座って、知り合いとワインを飲み、活発に会話をし、過去の共通の体験を思い出すため、ある晩のアウグスチネル醸造所で起こった光景を思い巡らし、食事をした食卓、パーテーブル、ドア、絵を記述した。「私は直ちに黙り込んだ。半ば意識は失われていたが、失神することはなく、椅子に座った。私は、アウグスチネル醸造所に居たが、次のように話し始めた時、私は誰に話しかけたのか忘れてしまった。「待て! 私はアウグスチネルに居る。しかし私はたぶん、別の場所に居ることは分かっている。

あなたは何も言わない。私はあなたが分からない。しかし私はあなたを知っていることは分かっている。私はどこにいるのか？あなたは何も言わない。それは極めて面白い。私は視線を上げようと努力した。目が閉じてしまったかどうかは分からない。私は霧、もやとした色調の背景を見た。その覆いから、劇場幕のように下がっていった。それは仕切り壁であり、棚と瓶で占められていた。』

そう！私は痛みを克服した後のように軽くなったと言った。私は正にF氏のそばに居た。(ワイン販売業者はF氏と云う。)

私が他者のこのような歴史を語った時、それは気絶か酩酊かになってしまったと反論された。あまり語らないし、何も説明しない2つの言葉である。第1に、そして特に気絶は意識消失が伴う。酩酊もそうだ。2番目にこの場合には当てはまらないかもしれないが、筋肉の麻痺が伴う。というのは、私は椅子に座り続け、意識的に自身の部分的な無意識について話した。この時点では、感覚能力の具体化という症状も、表現もわかっていなかった。私がそれを知った今、私は魂が膨張する能力を有すると確信した。つまり魂は通常の睡眠の間に膨張する。その結果、最後に死においては、身体から去るが、決して消滅することはない。」(伝説、291頁)

注8)この二重の意味意識は統合失調症の分裂に特徴的である(プロイラー)。ある緊張病者は、ベッドをホッキョクグマと呼んだ。「私はその上に居ます。それはベッドの様でもあるけど、ホッキョクグマの様でもあります。」(プロイラー、統合失調症群、デューティケ1911年 103頁)

注9)統合失調症患者の精神病的に変化した世界像における魔術的な要素の出現と原始人の世界像との類似性を、シルダーは強調した。(妄想と認識、スプリンガー、1918年)

魔術的悪魔学的世界像の一般的な特徴はヤスパースの「世界観の心理学、145頁と156頁」において見出された。

注10)この二重見当識は、統合失調症性の分裂の部分症状であって、我々は、プロイラー以来、統合失調症の基本症状と考えている。プロイラーは分裂に関して、同時に多くの複合体が同じ心の中で機能し、相いれない考えを並列して作動することが出来るという事実を理解している(患者は、研究者の中に、病院の医師、N. N. とその敵X. Y. を見ていた。)

そのように自閉的な思路と現実的な思路が同時に進行しうる。妄想的に理解している一方で、正しい見当識が障害されずに機能しうる。その分裂は、不十分な反応の仕方でも認められた。：自閉的な患者は現実に対して、彼らがそれを遮断するからと言って、情動で反応するのではない。その中にある何かを彼らが想像の遊びとして認識するからと言って、妄想観念に対して反応するのではない。(プロイラー；統合失調症群、ドイティケ 1911年 特に293頁)ストリンドベルク症例において、精神病における二重見当識はすでに自閉的、現実的構成要素の中での基本的人格の分裂においてみられるということは、我々にとって注目に値するように思える。

注11)“伝説”の中で、ストリンドベルクは知人の類似の病歴について語った。四六時中、患者は、自分が見た現実、各々の疑いを超越していたという印象を持ち続けた。それによって彼は、象徴的な意味を与えることを強いられた。それは生き生きとしたシャレード(言葉を音節に分け、一つ一つをジェスチャーで示して元々の言葉を当てさせる遊び)のようであった。

注12)病気に関する見解は、青書にある次の言葉によって解明された。青書1巻31頁でストリンドベルクは「迫害狂では、迫害者は悪い人間の中に求められる」「彼を迫害しているのは神であるということが理解できない人は、死者の世界にやって来るか精神病院にはいる。狂気の論理に十分気付ける知性のある人は、精神病院に行かずに住む。しかし知性が失われたドゥンクヘルンの子供は、何も理解できず、薬局で臭化カリウムを買い、神経衰弱のために休暇を指示された。それは、お守りとして使われるギリシャの言葉であった。」と考えていた。(青書I 31頁)人間は動物学的観点でのみ考えられているので、神経衰弱は、現実においては、魂の再生に対する心的な過程であると名付けられる。(青本I 105頁)

別の時に、彼は、日常では考えられないという意味で考えられる、時折パラノイアとなづけられる精神疾患について語った。更に別の場所で迫害の狂気と言っているが、それは、妄想によって罰せられるのである。「私が(精神病の)論理を発見した後に、妄想を常に罰として理解した。」(青書I 164頁)妄想の正当性を語ることが認められるが、特別な意味を妄想とみなすことが出来る。それは罰として課されるものであり、罪の意識を呼び起こすのである。全ての表明から、精神病の形而上的な意味における考えが響くのである。

注13)良心の葛藤や、傷つきやすい恥辱(特に性的な過ちに関する)といった被害妄想の発生に対する精神医学的な文献からの特に示唆的な例は、ガウプによって分析された大量殺人ワグナー症例である。ワグナーは特に、ストリンドベルクと同様、自己感情の奇妙な分裂と、内気や良心の傷つきやすさと誇大妄想と同等の自惚れの混合を呈した。(((ガウプのワグナー症例))犯罪者の類型、グルーレ、ヴェッツェル 3巻図1)

注14)ストリンドベルクは青書I 64頁で自身の悪に対して見通しが良くなったと叙述した。「正に長く生きることができ、礼節のある人と見なされ、そのような評価を得ることが出来たとする。眠りから覚め、自身が幽霊のように見え、ぎよっとするような日がやって来た。「私は幽霊か?」と自問し、その時、無責任に見える行為をなしてしまったことを発見した。そしてまた自問した。「私は如何にできるか?」と。最初は犯罪行為に至り、次に髪の毛を引っ張られ、三度目は落とし穴に落ちた。」「その恐ろしい瞬間というのは、人に対して、思考や行動において不正をなさせた場合である。その時、悪意全体が彼自身に戻って来た。そして別なところで潜んでいる彼の内部にある悪意を恥じた。」と青書の別の個所で書かれている。(青書II 773頁)その際、行動、言葉、思考は同等視された。「思考は感覚の行動であり、言語は流れ出た思考である。それに関して我々は、思考や言葉に責任がある。(青

書 I 113 頁)思考は精神の行動であり、言葉は絶えることのない力のエネルギー型である。」(青書 I 216 頁)

(注 14) それに応じてストリンドベルクは、青書の中では、被害妄想を悪い心の詩と名付けた。

不吉、呪われた存在といった感情や自己処罰欲求は所謂迫害狂として公表した。(青書 I、30、31 頁)そして伝説の中では、彼がかつて、被害妄想は単に悪い行為のみならず単なる思考罪に対する自己処罰であり得ると考えた。そこでは、「想像、幻想、夢には現実がある。」と書いている。我々は、全ての精神的夢遊病者であり、覚醒状態では、その性質に応じて、満足感、悪い心、結果に対する恐れで満たされた行為を、夢の中で行う。我々は、所謂迫害狂はしばしば良い根拠を有する。すなわち、睡眠の中で行われた悪い行為に対する良心の苦しみの中で存在するものであり、そしてそのことによって、ほんやりした記憶を我々のもとで吐き出すのである。迫害狂者は、別な関連をもたらず言葉を引用するとすれば、邪悪な意志の反動の犠牲者になった。

このように、単にわざと行う不正行為と現実には起こってしまった正しくない行為を同等視することから、ストリンドベルクにとっては、事実としての罪の反動と単に想像上の罪の反動の違いや、現実の迫害と単に想像上の迫害との違いは重要なことではなかったと理解できる。それ故、彼は青書 I 164 頁で次のように言うことが出来た。「被害妄想のある人は誰でも迫害される。豆は自分が想像物によってのみ迫害される。しかしなぜ迫害されるのかという方法を問うとすれば、良心が絶え間なく迫害者を察知しようとした中で、そのように答えた。患者は、自分が傷つけた人のリスト全体に目を通した。傷つけられた人が現実に沢山居て、嫌悪が向けられたとするならば、患者は嫌悪によって迫害され、その目覚めた良心は過敏であった。」

ストリンドベルクの被害妄想の根源の関する見解は、多くの点で精神分析家の見解と一致した。自閉症が一定の葛藤に陥りうることをプロイラーは解説した。夫から粗暴行為を受け続けた女性には時々そのような願望が生じうる時、夫がもはやそこに居なくても、彼女の自閉的な機能が覚醒時や夢の中でこの願望が充足されたものとして表現するとするならば、このような事象は、重篤な良心の葛藤の契機となる。現実的な思考の中で、不正がなされたことで非難し後悔する場合、自閉的思考は、単に不正を想像することと関連した同じ苦しみを生み出す。現実的な障害あるいは、自閉的な志向と逆に向かう障害が感じられる場合には、プロイラーによる被害妄想が発生する。被害妄想全体が、邪悪な心から生じ、統合失調症では、野心喪失と混じりあわないわけではないことに、プロイラーは気づいていた。(プロイラー：自閉的思考、精神分析的精神病理学的研究に対する年報、4 巻、統合失調症群の 330 頁)また脚注 36 頁参照。統合失調症の被害妄想の基盤はしばしば、衰弱し、傷つきやすいが、秘かな価値及び誇大意識によって支配された自己感情の中に存在すると、我々は議論した。被害妄想の発生に対する精神的な状況は、自我の自閉的な自己保持、自己完成傾向が障害された場合、他者との共同生活の中での外部から、あるいは密かに浮かんでくる自己十分性の自閉的観念あるいは倫理的完全性との間にある離隔の倫理的敗北による内部から、自我が目前に出現した場合に生じる。そのこと全てと共に、当然、常に被害妄想が生じうる精神的な状況が特徴づけられる。それが現実に被害妄想に至る場合、心理学的には説明することが出来ず、異常な生物学的なメカニズムの有効性に帰するものである。

研究報告

看護が行う臨床推論を精神科看護に活かす ～病的体験から独善的で拒絶の強い統合失調症患者の看護介入を通して～

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 大塚恒子

抄録

臨床推論は患者の訴え(症候)から考え得るすべての病気(鑑別診断)をあげ、一つひとつを体系的・分析的にアプローチして診断をつけるまでの思考過程である¹⁾。看護師が行う臨床推論は診断する医師の臨床推論とは異なり、患者とその家族を対象に、看護判断に基づく最良の看護行動を起こすための思考過程である¹⁾。従って看護師は患者の身体面、社会面、心理面の各側面から健康と生活についての反応や現象を多面的にアセスメントし、その過程で患者の健康問題の仮説を立て、仮説の検証のために情報を集め、その健康問題の原因となっている疾患や病態についての情報収集や解釈を行い、健康問題の核心を見極め、看護計画を立案し看護を提供することである。今回、陽性・解体症状の強い統合失調症患者の看護介入を通して、脳の構造・機能を踏まえた臨床推論を考察した。

Abstract

Clinical speculation is the logical process to reach clinical diagnosis after considering possible differential diagnosis, criticizing one by one through systematic and analytical evaluation, starting from complaints and symptoms of the patients. Clinical speculation of nurses is different from that of medical doctors, which enables the best nursing procedures based on the nursing judgement to the patients and their families. Nurses are expected to assess multiple assets of the health and life of patients and families from physical, social, and psychological aspects. Nurses are expected to practice nursing service based on the nursing plan, after speculating patients' health problems, collecting necessary information to examine the hypothesis on which the nursing plan has been designed. In this article the author developed nursing clinical speculation based on the brain structure and function through the nursing experience of a schizophrenic patient of disorganization with severe positive symptoms.

Key words: 臨床推論、脳の構造・機能、看護介入、統合失調症患者の行動特性
clinical speculation, brain structure and function, nursing intervention,
behavioral characteristics of schizophrenia

I. はじめに

精神科医療では急性期医療の充実、地域資源の整備による早期退院の促進、新たな長期入院の抑

止、長期入院患者の地域移行の促進などに取り組んでいる。これらを受けて看護には教育システムの拡充、チーム医療の強化、地域包括ケアシステムの構築など多くのパラダイムシフトが求められる。このような体制作りの基本となるのは、エビデンスに基づいた精神科看護の提供であり、表出している精神症状や行動異常に焦点をあててケアするのではなく、病態を踏まえたアセスメントが重要となる。

Exploring clinical speculation in nursing
-Through a nursing case of a schizophrenia patient with
self-righteous negativism-
Tsuneko OSTUKA
Jinmeikai Research Institute for Mental Health
4-31 Koshimizu-cho, Nishinomiya, Hyogo 662-0864 JAPAN
ootsuka@j-ccp.jp

精神科の診断は、患者の行動(兆候)の観察と患者が語る精神機能の障害(体験される症状)の精神科的診断面接によりなされ、病態生理や病因的情報(検査所見など)に基づいた診断は少なくとも現在はできない²⁾とされている。A病院では、病態を踏まえたアセスメントを行うべく、脳の構造・機能を踏まえた臨床推論による看護提供を精神科看護のパラダイムシフトと捉えている。

長期にわたる未治療により独善的解釈からコンタクトが取れなかった患者が、多職種の関りによって体感幻覚や被害妄想に左右された病的体験を語ることが可能となり、退院に繋げることができた。実践した看護介入を振り返り、臨床推論を考察する。

II. 研究目的

陽性・解体症状の強い統合失調症患者の看護介入を通して、脳の構造・機能を踏まえた臨床推論を考察する。

III. 研究方法

1. 研究期間：2020年2月から5月

2. データ収集方法と分析

カルテからアセスメント、看護計画、看護実践、カンファレンスの記録を抽出し、どのような臨床推論がなされていたのかを病棟管理者と分析する。

3. 倫理的配慮

退院1年後に自殺し遺族と連絡が取れない。個人情報保護、院内・外研究発表について所属施設の倫理委員会の承認を得た。利益相反の企業はない。

4. 事例紹介

40歳前半女性、統合失調症。入院期間は20XX年2月から7月。大学卒業後に両親と弟と生活していた。20歳代に県を超えて転居した頃、「周りの人が馬鹿にしたような口調で話してくる」と感じ、人付き合いを避けるようになった。心療内科を受診し、精神疾患を疑われ抗精神病薬が投与されたが、ほとんど服用しなかった。40歳代前半に母親が突然死去し父親との生活になったが、母の遺骨

を捨て、「父親はもう死んだ」と父親の物を勝手に捨て、自宅から追い出した。入院となる1年前に父親がA病院に相談に訪れたが、本人の受診には至らず未治療の状態が続いた。大声で喚いている所を住民が警察に通報し保護され、意味不明な言動が目立つことからA病院に医療保護入院した。入院後、幻覚妄想状態にあり、興奮・衝動行為が強く隔離を開始した。頭部CT検査・心理検査、服薬、バイタルやセルフケアを激しく拒絶し、主治医から早期退院のために服薬を促されるとその時のみ服用できた。入院9日目から内服が可能となり隔離解除した。1か月後に病的体験を会話するようになり、退院調整を開始して5か月後に退院した。

IV. 結果及び考察

1. 入院時の臨床推論

入院時の看護計画は、『病的体験による行動化が減少し、早期に隔離解除』を立案していた。「泥棒」「拉致監禁だ」、「喧嘩売っているのか」など激しい怒声や物を投げつけ、保護室のアメニティを強く非難し、医療・看護介入をすべて拒否した。チームが行っていたアセスメントは、陽性症状の被害妄想、幻聴や幻覚、精神運動興奮、暴力行使(表1)と、解体症状の強迫症、連合弛緩、感情のコントロール不能、偏執的思考、自己能力の評価ミスなど(表1)を観察していた。未治療の長期間、脳辺縁系経路におけるドーパミン神経の過活動状態が継続し陽性症状と解体症状が優位となり³⁾、医療者の説明や治療的環境が脅威となって拒否が強いと推察した。脳の構造と機能を踏まえた臨床推論は、大脳皮質連合野の機能低下から情報の整理統合、集中力や注意力を使った現状認識、作業記憶と立案、意思決定の障害(表2)が関与していると考えた。また、前頭葉機能の低下から認知・実行機能の障害が見られ、状況の理解が困難で判断ができないために(表2)、提示された治療や保護室の環境、セルフケアなどを全て拒絶したと捉えた。心の理論・社会性機能の障害(表2)から感情のコントロールが不能となり看護師を罵倒し、偏執的思考から服薬を拒

表1 統合失調症の症状

陽性症状	・被害・関係・誇大妄想	・作為体験
	・思考伝播、思考化声、幻聴	・易刺激的感情障害、精神運動興奮、暴力行為
	・昏迷、緊張病症候群 など	
陰性症状	・自閉、感情鈍麻(平板化)、自発性低下、好癖	
	・自発的会話の減退、語彙の減少	・不潔、日常生活動作の低下 など
解体症状(不統合症状)	・注意散漫	・根気の低下
	・連合弛緩	・偏執的(一方的)な思考
	・強迫症	・常同症
	・感情のコントロール不能	・退行した単純な会話
	・場に合わない会話や行動	・言語新造、語彙創作
	・奇妙な化粧や行動(衒奇症)	・自己能力の評価ミス など

Liddle PF: The symptoms of chronic schizophrenia A re-examination of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry, 151, P145-151, 1987 を基に江原嵩作成

否したと判断した。情動・動機付けがうまく働かないために意思決定が困難となり、提示された治療や看護を選択することができず、ワーキングメモリーや展望記憶の障害(表2)から説明が保持できず見通しが立てることができないと推察した。また、頭頂葉機能低下から多くの感覚野からの情報を集め、整理・統合することが困難となり(表2)、医療者の介入や会話などが理解できず拒絶や暴力に至ると推論した。大脳辺縁系の扁桃体の機能低下から、医療者の説明や関りが脅威となって恐怖や怒りの情動を発生したと推論した(表2)。

臨床推論による看護計画に基づいたケアは、精神症状の安定を図るために、服薬や行動制限を説得するのではなく、過剰に反応することを踏まえ、パターン化した援助を行っていた。ルール作りをしてできないことはできないと明確に伝える構造化、援助内容を具体的に繰り返し伝える関りを行っていた⁴⁾。

以上のことから、「活発な精神症状を呈し、独善的で困った人」と捉え、薬物療法や行動制限に過剰な期待をせずに、具体的でパターン化した関りが可能になったと考える。

2. 2週目の臨床推論

2週目の看護計画は、『安全を保障し安心できる関わりや声かけを行う』を立案していた。内服は可能となったが拒否することもあり、「見張られている」「処遇は不当」など被害的・挑発的であった。

アセスメントは、陽性症状の幻覚妄想、易刺激的感情障害、精神運動興奮、解体症状の連合弛緩、注意散漫、偏執的な思考などを観察していた(表2)。臨床推論は、被害的・挑発的な言動を前頭葉機能低下に伴う実行機能障害から状況の理解が困難で順序だてることが困難、社会性機能の障害から他者の考えや感情を押し量りルールに沿えないことによると判断した(表2)。大脳皮質連合野の注意機能や記憶機能、頭頂葉機能の感覚野からの情報を整理・統合すること、大脳辺縁系の扁桃体が担う恐怖や怒りなどが継続し、更に大脳辺縁系の帯状回の社会的共感や他人との協調、行動調節がうまく働いていないことが伺えた(表2)。

臨床推論による看護ケアは、ルールに従わせたり自制を強要せずに、他者とのトラブルを防止し、セルフケアを援助して現実見当識を高めていた。

以上のことから、「約束が守れない自分勝手な人」と捉めるのではなく、現実検討を高める関りができたと考える。

3. 1か月後の臨床推論

入院1か月後の看護計画は、『病識や病感を持ち退院後の生活がイメージできる』を立案していた。「30歳代から体を触られたり、押されたり、かまれた感覚があった」「40歳代には目を見開かされて眠れず、犯罪者・処刑という声が聞こえ、エアコンの間から視線を感じた」「母親の死去後、“両親は実の親を殺してなりすましている”という声

によって遺骨も捨てた」と病的体験を語った。易怒性は軽減したが活動性が減退し、幻聴や幻視は継続した。アセスメントは、陽性症状の幻覚妄想、解体症状の根気の低下、偏執的な思考、場に合わない会話や行動などを観察していた(表1)。臨床推論は、長期間による病的体験は頭頂葉機能の感覚野から情報を整理・統合し、分析・処理することの障害が継続していること(表2)、中脳皮質経路におけるドーパミン神経の活動低下状態をきたし、前頭葉機能の低下から外界に無関心で、情動・動機づけに基づく意思決定ができないための病識欠如と判断していた³⁾。

臨床推論による看護ケアは、病棟日課を分かりやすく繰り返しパターン化し、自身に合った方法で内服を自己管理する支援を行い、症状や課題を医療者に相談する方法を具体的に指導していた。

以上のことから、「病識がなく怠惰な人」と認識せず、病気や服薬、日常生活を繰り返し関わることをできたと考える。

4. 3か月後の臨床推論

入院3か月後の看護計画は、『自宅生活の準備を行い、父親と関係性を築き、ストレスや症状の対処ができる』を立案していた。理解や判断など認知機能の回復がみられたが、遺骨を捨て父親を追い出したことを悔い退院の受け入れを案じ、残遺した妄想の不安、薬物の副作用の不快感を訴えた。アセスメントは、陽性症状の幻覚妄想、解体症状の根気の低下、偏執的な思考、注意散漫、自己能力の評価ミスのアセスメントしていた(表1)。臨床推論は、外側溝内側の島回の機能が回復し、Apathyと衝動性の関係性が改善し、共感も可能となり(表2)、医療者との関係を得ることができたと考えた。父親との関係性や退院後の不安は、前頭葉機能低下による実行機能障害から計画の立案や順序よく行動できず、将来の予定に関する展望記憶の障害とに關係すると推察した(表2)。しかし、CT画像検査の拒絶が続き撮影はできなかったが、40歳代前半という年齢層からかんがみて、大脳皮質や海馬の萎縮はなく、神経伝達物質の均衡不全

による症状であるが改善は可能と推察した。つまり、海馬における知的作業や感覚刺激で得た情報の長期記憶への固定や、前頭葉機能の人間らしさの象徴となる知性・記憶・思考などの高次機能の改善が見られ(表2)、疾病や服薬教育により課題への取り組みは可能であると判断した。また、適切な記憶機能の維持には忘却機能が重要であり、海馬でのGABA系の機能の亢進による忘却ができ、病的体験を語り退院への希望が持てたことは海馬のGABAの放出が見られたことによると推察できた(表2)。また、難関の大学を卒業しており、神経伝達物質不均衡の改善が得られたならば、陳述記憶や手続き記憶が回復され、地域生活が可能であると推察した。

臨床推論による看護ケアは、多くの課題に直面すると混乱し、曖昧な状況が苦手、状況の変化にもろいなどの統合失調症の行動特性⁵⁾を踏まえ、作業療法、心理教育を実施し、退院前訪問や外泊を繰り返していた。

以上のことから、「ルールが守れずルーズな人」と認識せず、具体的に退院準備を一緒に行うことが可能となったと考える。

5. 臨床推論による看護介入は大脳辺縁系への快刺激

統合失調症の急性期は解体症状と陽性症状が優位となり、連合弛緩、偏執的思考、幻覚、妄想、易怒性、社会適応性減退を呈する⁶⁾。精神症状に焦点化すると薬物療法に過剰期待するが、併存する解体症状をアセスメントし、脳の構造・機能と照合・統合し臨床推論を行い、看護介入したことから退院に繋げることができたと考える。大脳機能の理解がないと、「自分勝手に他者の意見を聞かず困った人」という認識となり、現状の説明や修正、ルールに従わせ説得、薬物療法への過剰な期待や行動制限に発展する。このように理解や協力を得る関りは大脳皮質への働きかけであり、大脳機能が低下した患者は苦痛で更に混乱を招いてしまう⁷⁾。臨床推論に基づく看護介入は、知と情の接点となる大脳辺縁系への働きかけである。つまり、間違いを訂正したり説得せず、「お待たせしてすみ

ません」「散歩に行きましょう」などと、視線を変えたり身体を動かすという快刺激の関りとなり、自律神経系や内分泌系に関与し恐怖や怒りを生じさせず、様々な脳神経伝達物質が放出した⁷⁾。例えば、ゆっくりと笑顔で関わることで、延髄の迷走神経孤束核を介して視床下部に入力した結果、オキシトシンが分泌され愛着をもたらし、不安の軽減、母性行動、他者との交流を促し、人への信頼が増し、慣れ親しんだことに深く心を引かれ離

れがたく感じる事が可能となったと考える(表2)。また、「大事にされている」「尊重されている」という感情が、中脳皮質経路におけるドパミン神経の活動低下状態を改善して報酬系のドパミンを放出したと考える(表2)。そのことから独善的な解釈や暴言などが消失し、両親に詫げる思いがみられたと推察する。大脳辺縁系に働きかけて安定を図った後に、心理教育や生活指導などの前頭葉に働きかける看護介入が有効であったと考える。

表2 臨床推論に用いる脳の構造と機能

表2-1 大脳皮質連合野

大脳皮質で運動野や感覚野など特定の機能を持つ領域以外の部分。多くの回路で相互に連絡し、あらゆる情報を収集・統合して、認知、記憶、言語などの高度な機能を担う。
構造として、①前頭連合野、②頭頂連合野、③側頭連合野、④後頭連合野
(大脳の80%を占める)

表2-1 前頭連合野の機能

1. 作業記憶と立案
 - ①加減で数字を保持して暗算できる
 - ②相手の言った言葉を保持して会話をスムーズに続ける
 - ③空間情報の保持することで、目を閉じても記憶にある物の位置を指し示せる
2. 意思決定

表2-1 頭頂・側頭・後頭連合野(PTO連合野)の機能

1. PTO連合野で一次感覚野からの情報が整理統合された後目標や計画に従い、前頭連合野がそれらの情報を取捨選択して外界に対して必要な行動が起こされる
2. 空間的認識(右)と言語的認識(左)
3. 注意機能 4. 記憶機能

表2-2 前頭葉機能

1. 運動機能、眼球運動、言語中枢、感情や判断力、創造などの精神活動を担う
2. 人間らしさの象徴である知性・記憶・思考などの精神的な高次機能に関係した部位
3. 神経線維の髄鞘化が最も遅く、成熟に20年以上が必要
4. 加齢に伴い最も機能低下がみられる
5. 前頭葉下部には、運動性言語中枢(ブローカー中枢)が存在

表2-2 前頭葉機能障害

1. 認知・実行機能
 - ①状況の理解が困難 ②ルールに基づく行為が難しい
 - ③計画の立案や順序よく行動ができない
2. 心の理論・社会性機能
 - ①他者の考えや感情を推し量ることが苦手
 - ②社会的関係の認知や社会的行動に障害を示す
3. 情動・動機づけ機能
 - ①パーソナリティーが浅薄でルーズ
 - ②外界に対して無関心、無頓着になり、意欲が低下
 - ③情動、動機づけに基づく意思決定に障害を示す
4. 記憶機能
 - ①ワーキングメモリー(作業記憶)の障害
 - ②将来の予定に関する記憶(展望記憶)の障害
 - ③情報をいつどこで得たのかという記憶の障害(出典健忘)

表2-3 頭頂葉機能

1. 体性感覚、視覚、聴覚、平衡感覚など多くの感覚野からの情報を集め、整理・統合
2. まとめられた感覚情報を保存し、内容を分析しどう処理するかを定める
3. 情報の抽象化、概念化で一般化され、使いやすい形に変換される
4. 統合された情報から形成された動作イメージが必要に応じて運動前野に送られ、動作の企画や構成、誘導や準備などに用いられる。
5. 前頭前野と連絡を持ち、注意機能などを担う
6. 頭頂小葉に送られた情報は、空間処理に用いられる

表 2-3 頭頂葉機能障害

1. 頭頂連合野は側頭連合野、後頭連合野と連携する中で中心的な役割を担い、様々な高次脳機能に関与する
2. 右側には特に感覚、視覚、聴覚などを統合した空間認知機能があり、その障害で、失行、失認、空間無視などの高次脳機能障害が生じる
3. 左側は特に言語機能に関与し、言葉の聞き取り、読字、触覚による点字の読解などの機能があり、その障害で言語に係る高次脳機能障害が生じる

表 2-4 側頭葉機能

側頭葉連合野である側頭葉下部(中・下側頭回、紡錘状回など)で主に長期記憶が保持される。主に右側ではイメージによる記憶(顔の記憶など)、左側では言語による記憶(人の名前など)が保持される

表 2-4 側頭葉機能障害

代表的な症状

1. 聴覚失認
2. 視覚失認
3. 長期記憶障害
4. 感覚性失語
5. 人格変化、攻撃的行動
6. 性行動の異常

表 2-5 後頭葉機能

1. 視覚連合野(B・19)として、一次視覚野(B・17)から二次視覚野(B・18)を経由した視覚情報をさらに高次な情報に処理
2. 連合野で処理された視覚情報は以下の経路に分かれ、頭頂および側頭連合野に達する
 - ①形と色を認識する腹側皮質視覚路として側頭連合野
 - ②視覚対象の空間認識に関与する背側皮質視覚路として頭頂連合野
3. 脳幹部に連絡し、光刺激による眼球運動や眼球固定に際して中枢的役割を担う

表 2-5 後頭葉機能障害

1. B・17 野障害
 - ・対側同名性半盲が生じる。多くで黄斑回避(中心視野が残存)が見られる
2. 両側 B・17 野障害
 - ・完全な盲となるが(皮質盲)、患者によっては目が見えないことを否定することがある(Anton 症候群)。この場合、暗黒の状態は永続せず、次第に光覚が戻り、さらにはぼんやりと見えるようになることが多い
3. B・18、19 野障害
 - ・様々な視覚統合、認知に関する機能の障害により、視覚失認、失認性失読、色彩性失認、相貌失認、街並失認などが見られる

表 2-6 島回の機能

1. 外側溝の内側で、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、基底核に囲まれた領域
2. 機能
 - ・身体状態に関する情報を、認知と情動の処理に統合する役割を持つ
 - ・視床を介して恒常性に関する入力を受け、辺縁系に出力、痛みと認知機能
 - ・島回と前頭連合野、前部帯状回、扁桃体を繋ぐ回路で痛みの情報が統合され、作業記憶や情動の形成、注意機能などの認知機能に生かされる

表 2-6 島回の機能

共感：神経回路

- ・痛みと共感の研究などから、前部帯状回や島回を含むネットワークが、共感に関する共通の神経基盤と推定

Apathy

- ・無関心、感情鈍麻などと訳され、目的に向かって行動を起こそうとするモチベーションの障害、欠如と定義
- ・パーキンソン病やアルツハイマー型認知症で代表される変性疾患、統合失調症などの精神疾患、脳卒中後、重症頭部外傷後などの多くの疾患で共通して表れる
- ・主にドパミン作動系が回路を担う
- ・前部帯状回や腹側線条体を含むネットワークの破綻が Apathy に関与

無関心と衝動性

- ・無関心が強いほど衝動性も強くなる
- ・変性により生じた神経伝達物質の異常が、無関心(動機づけや意思決定の不調)、衝動性(反応抑制の欠如)をもたらす
- ・いずれもモノアミン系で、ドパミン(動機付け)以外に、ノルアドレナリン(無関心)やセロトニン(衝動性)が関与していると推定

表 2-7 大脳辺縁系の機能

1. 情動(喜怒哀楽)の表出、意欲、記憶、自律神経活動などに関与する複数の構造物の総称
2. 内分泌系と自律神経系に影響を与える
3. 代表的構造
 - ①中間皮質：帯状回、海馬傍回など
 - ②原皮質：海馬、脳弓など
 - ③皮質下核：扁桃体、視床下部、乳頭体、側坐核など
 - ④連絡線維：パペッツ回路、ヤコブレフ回路など

表2-7 大脳辺縁系／海馬

1. 海馬は記憶の保存場所ではない
 2. 日常的なイベントや学習で得た情報は、海馬で一度ファイルされ、その後、大脳皮質に送られる
 3. 新しい記憶は海馬に、古い記憶は大脳皮質にファイルされる
 4. 異なった記憶は異なった大脳領域に保存
 5. 海馬を巡る回路で、記憶機能と深い関連を持つのがPapez回路
- * 記憶とは脳に保持されている情報、あるいはその情報を保持している構造(シナプス結合)。その目的は、単に過ぎたことを記録することではなく、私たちが未来を予想できるようにすることでもある

表2-7 大脳辺縁系／扁桃核

1. 刺激と刺激に対する反応を仲介する
2. 一般感覚(五感)で得た情報から、情動を引き起こす
3. 扁桃核からの神経線維は視床下部や前頭前野に入る
 - ・ 視床下部への入力の内臓や身体に影響し、鳥肌が立つ、心拍数を増やす、嘔吐を起こすなどの自律神経の反応を引き起こす
 - * 生存に対する脅威から自らを守るための行動を取るように警鐘を鳴らす役割を担う。その警鐘が恐怖や怒りなどの情動であり、情動の発現とともに視床下部が刺激され、戦うか逃げるかと呼ばれる身体反応が表れる
 - ・ 前頭前野への入力で、喜怒哀楽の反応が生じる。笑顔で優しうの対応は幸せな気分になるが、叱る・訂正するなどの対応には怒りや抵抗を示す

表2-7 大脳辺縁系／帯状回

1. 知と情の接点。愛着、恐怖などの情動、記憶や注意などの認知機能に関与
2. 情動に関連した機能を示す以外に、社会的認知、社会脳に関与
 - ・ 社会生活を営むために必要な機能、社会的共感や他人との協調
3. 注意機能や行動選択、行動調節、行動のモニタリング(自己の行動の結果生じた出来事の評価)などの機能を担う
4. 自律神経系や内分泌系に作用し、怒りや恐怖、興奮などに伴う身体的変化をもたらす
5. 視床からの痛みの感覚情報を認知し、行動の選択に結びつける(有害な刺激から逃れるような身体的反応を誘導)
6. オキシトシン分泌が愛着と関連する
 - ・ 帯状回の関与の仕方は不明であるが、母子での愛着の研究などから、様々な刺激(皮膚の接触、ミルクを飲むなどの口腔内の刺激、食べ物が入った腸管からの刺激など)が延髄にある迷走神経孤束核を介して視床下部に入力した結果、オキシトシンの分泌が起こるとされる
 - ・ 帯状回機能が低下したような精神疾患患者でも、そのような刺激が、ケアに有用な「愛着」という生理的反応を起こす可能性はある

兵庫医科大学病院 脳神経外科 元特別招聘教授 蒲患蔵の講義より

V. おわりに

脳の構造・機能を踏まえた臨床推論に基づいた看護ケアは、未治療から激しい陽性・解体症状を呈した統合失調症の症状の安定を図り、地域への退院が可能となった。看護が行う臨床推論は、神経伝達物質の不均衡を改善し、脳の可塑性を促進することが示唆された。

参考文献

- 1) 国島正義：臨床判断力を高める臨床推論，呼吸・循環・脳・看護ケア VOL41 NO3 https://www.nissoken.com/jyohoshi/uq/zai/mihon_kunijima.pdf
- 2) 加藤進昌編集：看護のための最新医学講座精神疾患，中山書店，P23-26，2006
- 3) 武田雅敏編集：認知の科学と臨床，中山書店，P37，2009.
- 4) 遠藤淑美・徳山明広・南方英夫編集：統合失調症の看護ケア，中央法規，P28，2017.
- 5) 昼田源四郎：統合失調症患者の行動特性 第3版，金剛出版，P46-71，2020.
- 6) 落合結介、笠原洋勇：高齢化統合失調症と認知症の鑑別 Schizophrenia Front 10, P20-32, 2009
- 7) 一般財団法人仁明会精神衛生研究所監修：老年精神医学 高齢患者の特徴を踏まえてケースに臨む，精神看護出版，P124-128，2013.

連載

森村茂樹伝 第7回 武庫川脳病院から兵庫医科大学 大学あれこれ

作家 兵庫医科大学非常勤講師 松本順司

◇知識を持てば知らない人に教える義務もある

「新しい年が明けました。毎年、森村の家では父を中心に新年の挨拶と御屠蘇をかわした後、“今年もしっかりがんばれよ”との激励があります。“もうわしも、おじいちゃんより長生きしているのだから・・・”と、最近は心にも思わぬ事を言ったりしていました。小さい頃、私達兄妹は年末が来るのを楽しみにしていました。普段ゆっくり子供と過ごす暇のない父も、大晦日だけは年中行事のサービスデーで、私達を映画に連れて行ってくれるのでした。というより、大掃除の混乱から逃れるために、私達をお供に映画館へ昼寝に行ったのでしょうか。そして食事をしながら、口数少ないながらも色々な話をしました。子供達が成長して家の手伝いをしたり、スキーに行くようになってからは、この年末の仕事もなく、1日中部屋で読書にふけている父でした。

元旦は、来客にお酒のサービスをしながら自分も気持ちよく、よく舌がまわり、社会のこと、仕事のこと、人間性や人生についての話等、話題に事欠きませんでした。夜はまた私達とのつきあいです。ゲームやトランプ、百人一首では主として詠み手で、時々すでに終わった札を詠んでは、1人ほくそ笑んだりしていました。また500円の賞金を出して私達の競争心をあおったあげく、しとめると“あつかましい奴やな”と悔しがったこともありました。

犬とじゃれたり、散歩したり、庭にできた野菜や果物をとってきたり、気が向けば芝刈りや、水まきをするなど、家にいるときの父はほんの僅かではありましたが、時間の許す限り私達の頼みを聞いてくれるごく普通の父親でした。

医者としての父親の記憶は、残念ながら僅かしかありません。私が父の職業を意識するようになった頃、父はもう医者と言うより実業家でした。しかし、医学に対する情熱は深く、病院の充実、特に精神科医として、不幸な患者さん達への配慮や、果ては自分になり得なかった研究者への夢の実現としての大学設立と、生涯前進を求めて止まない医師の姿を常に示していました。

“えらそうにするなよ”とよく言われたものです。“人にはそれぞれ立場がある。嫌な人でもその人の立場ではそうならざるを得ないのかも知れないだろう。医者と患者さんにしても立場が違うだけだ。病院ならその人々に利用してもらえるものでなければいけない。知識を持てばそれを利用し、知らない人に教えてやる義務もある”などと自分の存在価値を知り、常に前向きの姿勢で社会に接した医療、あげくは世界の中の日本という立場に立った医学の推進をいつも心に留めていたように思います

人と接する時も一歩控え目な人でした。そのせいか撫肩が、特に最近では心なしか小さく見えました」

『兵庫医科大学広報』1980年(昭和55)1月発行の特別号には、森村先生への追悼文が載っている。次女与喜子の思い出には、外部からは垣間見られない父、森村先生の言動が綴られている。

◇歯学部構想

歯学部は鉄筋3階建の独立学舎でスタート——森村は1978年(昭和53)の歯学部開設を目指していた。当時の様子を歯科口腔外科学講座の初代教授に就任した吉岡濟から2014年(平成26)7月、聞くことができた。森村の歯学部設立への思いなどを記述する前に、同講座誕生の経緯を『兵庫医科大学40年史』(2012年11月発行)から転載する。

『当講座は1979年(昭和54)9月、吉岡濟を初代教授として開講された。当初、故森村茂樹理事長による歯学部併設構想もあったが、社会情勢を考慮し、歯学部増設に至らないまでも、歯科の専門家を擁する講座として、講座名を「歯科口腔外科学講座」、診療科を「歯科口腔外科」としたものである。開設時は、6号館2階の精神科神経科病棟の一部を改造して、外来診療を開始した。1986年(昭和61)9月に現在の2号館3階に外来診療室、5階に医局と研究室が完成した。また、入院病棟は1号館9階東病棟であった』

「森村先生は西の東京医科歯科大学を目指していた」

以下は吉岡からの取材を基に構成した。歯学部は、森村が医科大学創設時からの夢だった。そして、医学部の第1期生が巣立つ1978年(昭和53)の開設へ向けて、数年前から教授の人選や土地確保など精力的に行動していた。当初、建設を予定していた宝塚の土地に宝塚健康増進センターが、1975年(昭和50)に開設されたため、建設地を大学近くに変更した。そんなころ大阪大学OBで、本学の第3代学長になる伴忠康から城西歯科大学(現明海大学歯学部)を立ち上げた吉岡の仕事ぶりや人柄についての情報を得た。森村の“吉岡詣”が始まった。

吉岡は1927年(昭和2)広島県生まれ、大阪歯科大学歯学部卒、大阪大学歯学部口腔外科教室研究生、アメリカ留学、大阪市立大学で医学博士号、大阪大学講師などを経て、1970年(昭和45)に開学したばかりの城西歯科大学教授に就任した。教室を創り、講義・実習のカリキュラムを編成、付属病院の診療体制を整え、研究室の整備・体系を

築きあげるなど口腔外科だけでなく歯学部の充実を図るなど文字通り建学に参画した。1976年(昭和51)3月評議員、翌年副学長職務代行、1978年(昭和53)1月には学長事務取扱となり、これからも同大学のリーダーとしての手腕を託されていた。

「私は1月に学長事務取扱になったばかり、やり残した仕事も多い。まして大学には恩義もある。固辞した」

それでも森村は埼玉県坂戸町(現坂戸市)にある大学へ足を向ける。そして兵庫医科大学の将来像を熱っぽく語り、どうしても歯学部を創りたいと吉岡を説得する。吉岡が記憶しているだけでも6回訪ねてきた。ついに折れた。吉岡は1979年(昭和54)9月1日兵庫医科大学教授に着任した。52歳だった。

「森村先生の人柄と情熱に惚れました、が本音です。それと新たな教室を立ち上げることに魅力を感じていました。給料は半分になりましたが、あまり気にしていませんでした」

当時、歯科医師過剰時代を迎えつつあった。文部省は学部新設抑制方針を取っていた。森村はすぐに歯学部新設がだめでも独立の学舎を建設、学部に負けない大講座を創ろうとした。建設予定地は、前年から借入交渉を進めていた神戸製鋼の関連会社、神鋼興産が所有する西宮市池開町の空き地約300坪だった。国道43号線沿いで、大学西正門の道路を挟んで西隣、2015年(平成27)4月オープンした「健康医学クリニック」の南側である。森村は学科全体の構想から建物の設計、デザイン、スタッフの数など全て吉岡に任せた。

吉岡は着任後、大阪大学と人事関係での提携を進め、また1979年(昭和54)に新築した徳島大学歯学部付属病院を視察、参考にしたが、斬新なアイデアも取り入れた。当時、周辺には10メートルの高さ制限があったため、珍しい半地下を採用したのもその一つ。吉岡がブルーのA3方眼紙2枚に書いた設計図は、同年10月初めに完成した。学舎は3階建、述べ550坪ほど。1階は歯科口腔外科、歯科補綴科、歯科保存科、歯科矯正科、小児歯科、放射線の各専門科の外来診療室と技工室、事務室

など。2階には教授・助教授室、教員室、医局、カンファレンス室と組織培養などの研究室を配置した。3階は当面教室と会議室だった。大学の施設課が1階と2階に分けて書きなおした。森村はドイツに出発する直前だったが、図面を見ながら吉岡の説明を聞いた。すぐにゴーサインを出したが、構想を追加した。

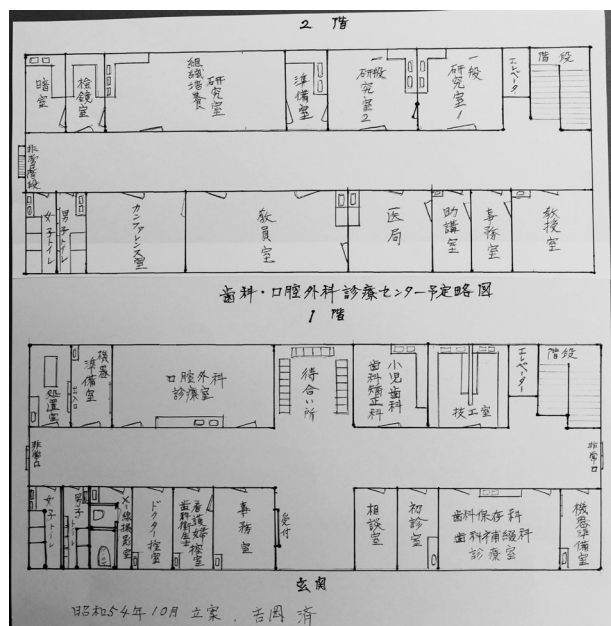


図1 歯学部構想図面

「将来、付近の高さ制限が緩和されるだろう。4階、5階と増築して検査技師等の養成学校を創る、そのための設計をして欲しい」

だが、森村が1979年(昭和54)10月中旬、ドイツで倒れ、帰国後の11月24日死去した。独立学舎の建設は、設計を専門家に依頼することなく中止になり、講座規模は10分の1になった。しかし、歯科全科と口腔外科の専門医が常勤している医学部は全国で唯一であり、しかも特定機能病院となった。歯科領域の治療では保存、歯周病、補綴、矯正など、口腔外科では炎症、顎顔面外傷、腫瘍、先天異常、顎変形症、顎関節疾患、唾液腺疾患、神経疾患など。特に口腔癌、顎関節症、顎補綴、口腔インプラントについては専門外来を設けているなど特化している。研究でも細胞培養研究室を活用した口腔癌や軟化象牙質の再石灰化などに取り組み、大きな成果を上げている。

◇森村の人事構想

森村は人を見下し権威的になる医師を嫌った。研究者として認められなければ、尊敬が得られない医学界の風潮を嘆いた。だから、大学教育では患者を中心と考える臨床医の養成を目指したかった。森村には内科を依藤進、外科を伊藤信義に任せ、森村が統括する人事構想があった。

伊藤は1925年(大正14)長崎県南高来郡有明町生まれ、神戸三中(現長田高校)、兵庫県立医科大学(現神戸大学)卒、神戸大学助教授から1973年(昭和48)7月に着任した。48歳。



図2 伊藤信義(外科学)

「患者に対し、医師である前に人として接せよ。いかに親切に、忠実に効果的に患者の苦悩を熟知するか、そこから血の通った治療、教育が発し、研究につながる新しい疑問や知見が湧いてくる。研究はこのような疑問の理論的解消の集積を臨床に還元することである」

この信念を実践した。腹部外科は“神業”ともいわれ、統率力があり部下や同僚、患者からの信頼が厚かった。森村が亡くなって3年後の1982年(昭和57)9月に胃がんで死去した。57歳だった。

依藤については前号、本誌第17巻2号で紹介しているが、略歴だけ再録する。1924年(大正13)兵庫県西脇市生まれ、小野中学校、姫路高等学校理科乙類、京都帝国大学医学部卒、神戸医科大学(現神戸大学)助教授から開学と同時に着任した。48歳。依藤は森村が逝去した翌年、1980年(昭和55)12月肺がんで亡くなった。56歳だった。

寄せられた多くの追悼文を見ると2人が理想とする医師のあるべき姿が、森村の思いとダブってくる。私はお会いしたことはないが、少なくともあと5年、3人が健在であったらと思う。

この人事構想は文章では残されてない。何人かのOBから聞いたが、確証が得られなかった。書くかボツにするか迷った。ある日、森村の妻・美佐子の兄で

ある小林大一郎との雑談から裏付けが取れた。1979年(昭和54)8月、大一郎は森村が中米コスタリカなどの医療施設視察から帰国後、聞かされていた。

「開学当初から依藤先生と伊藤先生を中心にした大学運営を考えていた。信頼していた人々に構想を話した。協力してくれると思ったが、その1部の人々は自分の地位が脅かされるとでも思ったのか、アンチ森村の動きを強めてきた」

大一郎は森村が悲しそうだったと言う。

このころ森村は日本医師会会長への就任を要請されていた。会長だった武見太郎から打診された森村は、“引き受けてもいい仕事だ。しかし、今兵庫医科大学を去るわけには行かない”、と心境を家族に打ち明けている。森村は人事構想の挫折と医師会長断念で折れかけた心をもう一度奮い立たせようとした。

「私も自分の考えていたよりは、まだもう少し働かなければならないと思っております」

前年、歯学部設置へ動きだしたことは既に述べた。とすると薬学部や看護学部も考えていたのかもしれない。しかし、不吉な言葉を漏らしている。

「わしの目の黒いうちは9号館の建設で終わりや」

森村は9号館の建設を目指していた。地下1階8階建、1980年(昭和55)5月に着工、翌年完成予定だったが、森村に不測の事態が起こり、遅れに遅れた。竣工したのは1984年(昭和59)4月、規模を縮小して5階建になり、延べ面積は1万1,526㎡、基礎系研究室と共同利用研究室、講義室、解剖実習室などが入った。



グラビア1

図3 9号館研究棟が完成(昭和59年3月24日竣工式)

海外との学術交流

「国際的な医科大学にしたい」

森村茂樹は発展途上国の医療向上や先進国との医学交流にも積極的だった。青年時代、陸軍軍医として捕虜として滞在したインドネシア・ジャワ島での体験だけでなく医師としての確かな眼力が作用していた。

その嚆矢は武庫川病院時代にさかのぼる。眼科を開設した1965年(昭和40)5月ころだった、政府関係者から「ネパールでは目の疾患が多い。何とかしてほしい」との協力要請があった。森村は個人的に応援することに決め、眼科医を派遣、診察治療を行った。国際協力事業団(JICA)が1974年(昭和49)に設立される以前だ。その後、1980年(昭和55)6月20日、同国で唯一の国立トリブバン大学への「医学教育プロジェクト」に結びついた。

森村の海外への思いと教員派遣の現状を取り上げる。

森村は1973年(昭和48)10月17日から11月16日まで、ヨーロッパと東南アジアの医科大学視察と教育事情の調査研究に出かけた。直前の10月6日、第4次中東戦争が始まった。イスラエルとエジプト、シリア、イラク、ヨルダン、サウジアラビアなど中東アラブ10か国が、26日までシナイ半島やゴラン高原で熾烈な戦闘を交えた。さらにタイでは10月14日、民主化を求める学生のクーデターで政権が交替する騒乱の中だったが、いずれも小康状態となり、インド・ニューデリーとタイ・バンコックに立ち寄れるなどスケジュールは順調



図4 昭和48年10月フランクフルト

に進んだ。特に西ドイツのザールランド大学では、教授たちとの会話の中から医学交流の重要性を増幅させていった。

森村は「兵庫医科大学広報」第7号、1974年(昭和49)2月20日発行に「ヨーロッパ東南アジアの旅」と題した手記を寄せている。

「国外へ出て初めて自分の国を見直すと言いますが、漠然と日本の国の中で生活し、之が当たり前だと感じていた生活様式が、外国へ行くと全く異なっており、初めて自分が毎日やっていた行動がそれ程普遍的でない、世界の中では特異なものだと知らされる。・・・低開発国(原文のまま)への医療援助は一般的に成功している。それは商社などのように命令で動き、短期間で成果を挙げ、そして早く本社の重要ポストに就こうという人たちではなく、ヒューマニズムから発した人が多いからだと思います。進んだ国で進歩した技術を受けてくるのも良いことですが、自分の見た知識を、それを持たない人々へ分け与えるのも人間として大事な使命だと感じます」

父兄懇談会の『筍のたより』創刊号、1974年7月8日発行にも寄稿している。

「低開発国の医療についても私は関心を持っています。これは若い人達には、医学の本質を考えるきっかけにもなるし、又、日常我々が接する病気の原型(現今の私達はチフスにしろ結核等にしろその原型を見ることが殆んどありません。原型を知らねば変形したものの理解が難しいと思います)に接することが出来ると思います。これについても旅行団を出すようなのは簡単に出来ると思いますが、恒久的な親善関係となると、簡単には参りませんが機会を窺っております」

もちろん森村が考える学術交流、医療援助は純粋だが、若い医師や学生に多くの経験をさせたいとの、したたかな思惑も読み取れる。

◇若い研究者を派遣

森村が学長と理事長を務めた1979年(昭和54)11月までの留学を含めた教職員の海外出張を調べ

た。開学した1972年度については、資料として抽出するデータは無かったが、1973年(昭和48)7月10日発行の『兵庫医科大学広報』第3号に初めて「海外出張」コーナーが掲載された。職名、氏名、出張先、期間、目的の記載欄があり、教授4人と助教授2人が出かけている。このコーナーは、森村が若い研究者派遣を積極的に進めた裏付けである。

1973年度は教授と助教授13人が1週間から3か月、学会や研修、視察にアメリカ、東西ドイツ、オランダ、フランス、イギリス、マレーシア、シンガポール、インドネシアなど14か国に出かけた。

1974年度は29人。教授13人と助教授8人、初めて講師と助手各3人が認められた。助教授1人がアメリカへ1年間「がん研究、特に発がんに関する研究」、助手1人は西ドイツへ2年間「小児泌尿器科の研究」で留学している。

1975年(昭和50)度は31人。教授13人、助教授6人、講師7人、助手6人でその内講師2人がアメリカへ1年間「幹細胞に関する研究」と「不妊症の免疫組織化学的研究」で留学した。

1976年度は43人。教授9人、助教授6人、講師7人、助手15人、初めて技術職員が1人選ばれた。この年は2人が昨年からの留学を1年間延長した他、新たに助手3人が1年間アメリカで「Willis教授との共同研究」、「造血管細胞と造血の微小環境についての研究」、同西ドイツで「泌尿器科学研究」に携わった。

1977年(昭和52)度は65人。教授26人、助教授7人、講師10人、助手23人、技術1人で、6人が留学した。講師が14か月西ドイツへ「染色体断裂症候群の細胞遺伝学研究」、助手のうちの1人は1年間西ドイツへ「光の細菌代謝生理に及ぼす影響についての研究」、同アメリカへ「消化管の潰瘍発生と運動生理に関する研究」など。

1978年度は75人。教授21人、助教授12人、講師9人、助手28人、技術職員2人、初めて理学療法士と看護婦が各1人で、講師2人と助手7人が1年間留学した。講師はアメリカで「胎児期、新生児期の糖、脂質代謝の研究」、西ドイツで「消

化器外科の基礎研究及び臨床研究」、助手はカナダで「インターフェロン M-RNA に関する研究」、アメリカで「環境汚染物資の下水、三次処理の効果に関する研究」、「視物資の反応に関する分光学的研究」、西ドイツで「内視鏡の手術並びに泌尿器科学の研究」、同「尿路結石症の研究」など。

1979年(昭和54)度は90人。教授24人、助教授12人、講師13人、助手30人、看護婦と初めて研修医各2人、放射線技師、理学療法士各1人、うち12人が留学した。助教授はアメリカで「手術侵襲下におけるADH分泌動態の研究」、講師は「薬物動態学に関する実験並びに神経疾患における臨床薬理についての研究」、「免疫反応に於ける抗原の機能についての研究」、チリでは講師と助手、診療放射線技師がチームとなって「胃がん対策プロジェクトにかかわる放射線技術指導」、他は助手で、イギリスでは「大腸がん腸内細菌叢の関係調査」、フランスで「臨床神経病理学及び実験精神病理学の研究」、アメリカで「産婦人科における周産期医学研究」、「造血の調節機能に関する研究」、フィリピンで「アルコール研究に於ける資料調査並びに研究交換」など。

このように新設医科大学でありながら「海外出張」を推進した伝統は今も引き継がれている。

森村は学生に対しても“海外に目を向けよ”“広い視野を持つ”などと式辞や文章で呼びかけていたが、学生の海外研修などの制度づくりにまで手が回らなかった。しかし、森村の遺志は確実に受け継がれ、夏や冬の休暇を利用した海外病棟実習や見学研修に参加する学生が増えていった。

◇海外医療事業協力

海外での医療事業協力については、1977年(昭和52)9月インドネシアへ保健医療協力実地協議チームの団員、翌年11月フィリピンに外科系病院整備計画事前調査団員、1979年(昭和54)1月タイ国立サマサイ研究所に研究指導員をそれぞれ派遣した。8月にはフィリピン国立サンラザラ伝染病院でのベッドサイド研修が、奈良県立医科大学と

合同で行われた。さらに10月から「チリ国胃癌対策プロジェクト」への応援として医師と放射線技師を派遣、同年ネパール・トリブバン大学医学部の付属病院建設協力の推進を決めた。また1978年(昭和53)11月には、アルジェリアやチュニジア、リビアなどの北アフリカで働く日本企業の人々の健康管理に医師を派遣するなどにも関与を始めた。

初代産科婦人科学講座教授磯島晋三は、1973年(昭和48)4月1日に着任した。森村が大阪大学微生物研究所に通っていたころからの付き合いで、大学の将来構想などを聞いている。

「国際的な医科大学にしたい。ここの経営が安定したら戦争中、戦後も楽しい思いで過ごし、世話になったインドネシアに分院を造りたい」

第三高校の同級生で医師・島田茂治はさらにスケールアップした話を覚えている。

「ジャカルタやブラジル、ドイツ等に研究所や関連大学をつくり、南紀・白浜に温泉病院を建てたい。学生がみんな歌える寮歌みたいなものをつくりたい」

コラム 子供っぽい

武庫川病院医事課長小濱芳子は、飾り気の無い子供っぽい森村を記憶している。

「新武庫川病院時代、職員が計画したスキーツアーに参加して下さった時のこと、マイクロバスを仕立てての出発前、職員が一様にアノラックスーツに身を整えてお待ちしていたところへジャンパーにニッカズボンでお出ましになった先生、ひとわたり職員を見渡され、自分の身支度が気になられたのでしょうか、お見送りの奥様に“わしにも、あんなのないんか”とおっしゃり思わず和やかな笑いが広がりました。

ところがゲレンデの先生は、それはダイナミックなフォームで滑られ、さすが山スキーで鍛えられた腕前、格好ばかりつけた職員は恐れ入るばかり、車中も和やかに職員と談笑

され、日ごろのお疲れを忘れてくつろがれた一日、先生の素顔、お人柄を身近に拝見できた忘れられない思い出の一つです。

又、武庫川病院時代には精神医学の講義をしていただいたり、何かあると“小さい事に気を遣わず、頭を使って大きなものを見よ”と常に自己成長を望まれた先生、出来の悪い私達はいつもお叱りをうけたものです」

◇第1回卒業生は同志

第1回卒業式は1978年(昭和53)3月25日午前10時から3号館第3講義室で行われた。朝方は曇っていたが、式の進行と共に薄日がさし始め昼過ぎには晴天となり、ここ数日12℃前後だった最高気温も15℃になった。77人に学位記を授与した森村は、彼らも医科大学を創りあげた同志だとも思っていたのだろう、感無量の表情で言葉を贈った。



図5 第1回卒業式(昭和53年3月25日、3号館3-3講義室)



グラビア2
図6 心温まる森村の式辞

「兵庫医科大学は諸君と共に始まりました。諸君は、本学初めての学生として、また建物も建築半ばの、創設の混乱が雑然と響いている最中に入学し、我々と共に建設に力を貸してくれました。我々は私立医科大学の教育にはほとんど無経験の者ばかりが集まり、試行錯誤を繰り返しながらやっと諸君を卒業という段階にまでゆけたことにうれしさを禁じ得ないと思います。卒業生諸君も、よく辛抱してこの教育という共同作業に付いてきてくれました。私は諸君に『お祝い』というと同時に、お礼も申し上げたいと思います。本学は、諸君がここで学び、卒業し、自分達が校風をつくった諸君の大学であります。諸君は死ぬまで本学の卒業生であります」

式辞は続く。5,000字を越す内容は、わが子の旅立ちを心配する親の心情にあふれている。社会は甘くない、何処に行っても欲求不満の種はある。踏み止まってがんばって欲しいと訴える。

「諸君は、諸君自身の責任において自分の立場を築いてゆかねばなりません。諸君が自分の判断で自分の職場を選んだ場合、その職場が余り面白くない場合もあります。その職場の物理的、或いは経済的条件がそれ程よくない場合もあるかもしれません。或いは上長、先輩があまり親切でないかもしれません。或いはその職場が既に衰退期に入っているかもしれません。その職場に、諸君がある意味での満足が得られない場合、それは何処へ行っても、何処にでも不満の種は転がります。人間の満足度というものは、その人間の欲求水準、その個人の間観、社会観によって異なり、欲求不満を解消しようとする努力が人間社会をこれ程までに進歩させたといえるかもしれません。諸君が他の職場に入った場合、特に新米の諸君にとって社会はそれ程甘くなく、諸君にとっては腹の立つこともあります。自分を認めてくれないと嫌気がさす場合もあるかもしれません。折角何かの仕事をしようにしても機会が無かったり、忙しすぎたりするかもしれません。色々な不満が諸君の周りを渦巻いてゆくことでしょう。この時私は、

諸君にふみ止まって頑張ってもらいたいと思います」

森村は呼びかける。いつでも母校に帰ってきなさいと。

「諸君は自分の職場、自分の選んだ道で、これだけ努力をしたのだ、自分は自分の後へ来る後輩のために、この職場、この専門領域に、これだけの成果を残したのだ、と悔いに残らない生き方をしてもらいたいと思います。くれぐれも刹那的、短絡反応的な対応をしないで、一生かけて、自分の立場を立派なものにする根気強い努力を続けてください。医科大学はその樹陰を慕って来られた人々については出来るだけ憩いの場を与え、この人々が困っている場合には救いの手を差し伸べる場所であると思います。何年か先、もしも外に出ている、何か研究したい、何かこの方面の新知識を得たい、臨床に疲れたから研究させて欲しい、と

いった立場になられた時、何年先であっても、諸君は本学の卒業生でありますから相談に来て下されば良いと思います」

最後に森村にとって最も残念であり、自責の念に駆られる言葉で締めくくった。

「入学の全員が、この場に列することが出来なかったことは大変残念なことです。諸君はその分も代わって努力してください」

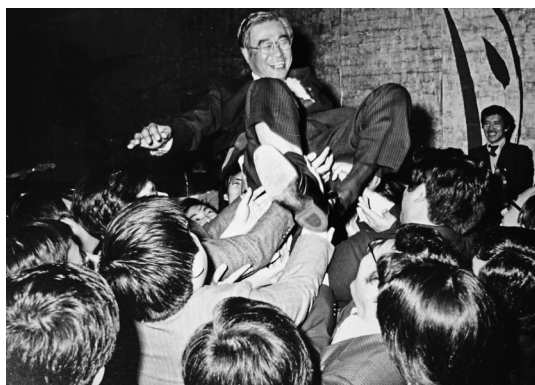
式が終わった後の祝賀会が5号館の最上階で行われ、さらに数日後、宝塚ホテルでの謝恩会では卒業生に胴上げされる森村の写真が残っている。目を細め、太い眉を下げ、歯を見せて満面の笑みを浮かべている。また、森村は小学校の後輩、元兵庫県医師会長で耳鼻科医師・瀬尾攝に語っている。

「新設医大の中には医師国家試験のための教育をしているところが多いが、ウチは国家試験に合格してから後に役立つ教育を目指している」



グラビア 3

図7 卒業祝賀会 (5号館屋上)



グラビア 4

図8 胴上げされ満面の笑み (宝塚ホテルで)



図9 謝恩会 (宝塚ホテルで)

森村奨学会が1977年(昭和52)4月1日、森村と縁故からの寄付等を受けて設立された。優秀な成績で卒業する学生2人以内と本学で優秀な研究業績を挙げた教職員を表彰することになった。初めての森村賞は1期生の田村和朗と森村の次女与喜子だった。田村は県依託学生制度の推薦学生で、卒業生代表として答辞を読んだ。2007年(平成19)近畿大学理工学部生命科学教授に就任した。

コラム 昭和12年の森村

森村茂樹は1962年(昭和37)5月20日発行された『西宮ロータリークラブ・25周年記念誌』に「クラブが創立した1937年(昭和12)5月20日、あなたはどこで何をしていましたか」とのアンケートに答えている。

- ① 当時あなたの満年齢 = 20歳。
- ② どこで何していた = 東大医学部 学生。
- ③ その当時、何を考え、何をしようとしていた = 入学試験に受かった当座で東京の街を歩き廻っていたのだろうと思う、その間、人間とか生命とかいうものを理解しようと、試験から解放されて乱読していました。良き友人も沢山出来ました。
- ④ その当時、関心を持っていた女性 = 環境が変わったばかりで、まだ余り関心がなかったと思います。
- ⑤ この25年間に最も感動された事 = 開戦。大変なことを仕出かしてくれた。日本がつぶれるのではないかと思いました。(自分自身が兵隊に行くのも嫌だったが)
- ⑥ 今まで旅行された中で1番印象的であった国内又は海外の場所 = いろいろありますが、ベルリン、ローマ、ロンドン、シンガポール(戦争中)。国内で好きな所とすれば、大都会、東京、京都、神戸、長崎。山では冬の白馬

「博覧強記、多趣味」だったとの多くの証言がある。この号の会員名簿の趣味の項目では、

野球、テニス、卓球、登山、碁、マージャン、音楽、美術、植物栽培を挙げているが、ゴルフは入っていない。ところが同クラブ『四十周年記念誌』昭和52年12月25日発行では、趣味としてゴルフと読書だけになっていた。

作家を志した事も

「志摩亘 しまわたる」は森村33歳の時のペンネームだ。第三高等学校の同窓生富士正晴を編集者として1947年(昭和22)10月、神戸で創刊された文芸同人誌「VIKING」に1949年(昭和24)8月入会した。1951年(昭和26)6月一時退会するが11月再入会、翌年10月まで在籍、1953年7月から志摩亘ではなく森村茂樹の名前で加入、1955年(昭和30)3月退会した。

「VIKING」から多くの作家が巣立った。代表作『死の棘』で芸術選奨と読売文学賞、日本文学大賞を受賞した島尾敏雄や19歳で芥川賞候補になった久坂葉子、芥川賞作家庄野潤三、1960年代の学生の支持を集めた高橋和巳、直木賞作家津本陽らを輩出するなど、この分野のリーダー的存在である。現在も継続され、2020年(令和2)10月に838号を出している。

森村の最初の作品である評論「二人の新人作家について」は、1949年(昭和24)8月25日発行の「VIKING」9号に掲載された。さらに12月1日の12号には小説「退屈な話」を発表している。いずれ

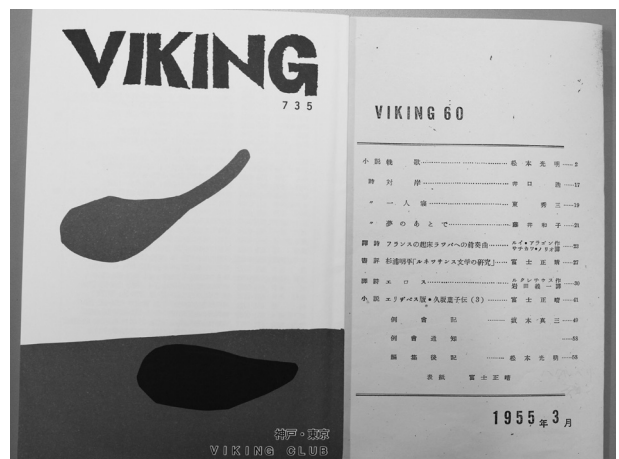


図10 同人誌「VIKING」は今も続いている

も入会した年であり、書き溜めていた中から選んだと思える。最後の小説「小禽之図」は1950年(昭和25)6月1日の18号だった。その年の1月1日発行の13号に掲載された詩「一握りの砂」を転載する。

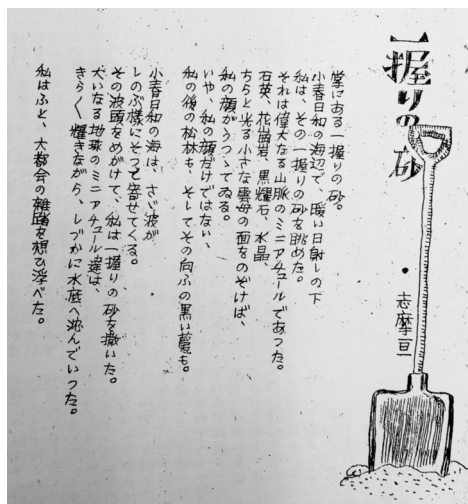


図11 「VIKING」第13号に掲載された「一握りの砂」

一握りの砂 志摩 亘
 掌にある一握りの砂。
 小春日和の海辺で、暖かい日射しの下
 私は、その一握りの砂を眺めた。
 それは偉大なる山脈のミニアチュールであった。
 石英、花崗岩、黒曜石、水晶、
 ちらと光る小さな雲母の面をのぞけば、
 私の顔がうつゝてゐる。
 いや、私の顔だけではない、
 私の後の松林も、そしてその向ふの黒い薨も。

 小春日和の海は、さゞ波が
 しのぶ様にそっと寄せてくる。
 その波頭をめぐらして、私は一握りの砂を撒いた。
 大いなる地球のミニアチュール達は、
 きら／＼輝きながら、しずかに水底へ沈んで
 いった。

 私はふと、大都会の雑踏を想い浮べた。

合評会が12月25日に開かれ、富士正晴が「一握りの砂」を論評している。

「石川啄木を思わせる題だ。然し彼は啄木と全く異なっている。この詩は現在進行形で書くべきである。率直なところは好感の持てる詩だ」

◇広い交友

森村の交友範囲は広い。早川崇、中西一郎、林田悠紀夫の政治家“三羽鳥”、そして医学分野は島田茂治、藤末雄、伴忠康、辻昇三、麻田栄、喜多村正次ら、文学関係では「VIKING」仲間や第三高校同窓の織田作之助らがいるが、次の機会にした。今回は新たな資料として見つかった梅崎春生との往復書簡を中心に取り上げる。

◇梅崎春生と交流

戦後派文学の代表的存在で、『ボロ家の春秋』で直木賞を受けた梅崎春生の作品集、新潮日本文学41の年譜に森村の名前があった。梅崎は1936年(昭和11)東京帝国大学文学部国文科に入学、在学中同人雑誌『寄港地』を創刊する一方で創作活動を続けた。1940年(昭和15)に卒業、1941年(昭和16)12月陸軍から召集を受けたが、肺疾患と誤診され自宅で療養、しかし戦局の悪化で1944年(昭和19)6月海軍に召集され、暗号特技兵となった。29歳だった。

森村との付き合いは大学時代からで、1941年同人雑誌『炎』をつくったメンバーに森村も下平賢司らと名前を連ねている。12月太平洋戦争に突入、『炎』は2号で廃刊となった。

梅崎は1965年(昭和40)7月肝硬変により50歳で死去、8月に出版された最後の作品『幻化』は、精神病院へ入院した男が主人公である。梅崎は不安神経症に陥り持続睡眠療法を受けており、治療の様子や精神状態は、自分の経験からの描写ではあるが、森村のアドバイスもあったかもしれない。美佐子は森村から梅崎の事を聞かされていた。

森村との関係はどの程度のものだったのか、はつきりしなかったが、過日兵庫医科大学のアーカイブに残す資料の整理中、往復書簡を見つけた。森村がインドネシアから復員したのは1947年(昭和

22)4月3日、そして直ぐに無事帰国を知らせる手紙を梅崎に出したのだろう、梅崎からの返事が届いている。消印は判読できないが、4月か遅くとも5月中だったと思われる。そこには、元気に帰国したことを喜びながらも下平の消息は判らないと報告、そして続ける「今からはぼくらの時代ですね。共にやりましょう。・・・本郷の土佐料理やと一緒に貴方とのんだとき、織田作なんかに負けたらダメだ、と言われたのを今でも思い出します。・・・上京の節はぜひよって下さい。・・・」最後に「今年1月ケッコンしました」と結んでいる。

10月21日付では「・・・近頃はスランプ気味で、うまく仕事がすすみません。今月末が女房のヨテイ日で、その方の心配もあるのです。・・・椎名麟三氏も元気でやっています。兄貴によろしくとのお話しでした」。そして昭和23年4月19日付には「・・・近頃は少しのみすぎにて仕事の方もおろそかにしています」とごく短く返事をしている。

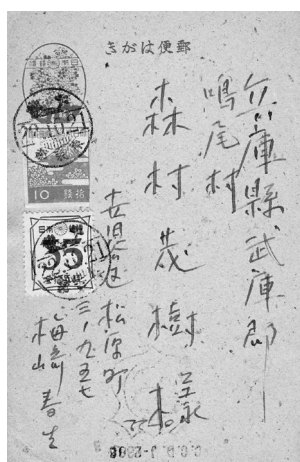


図12 梅崎春生からの手紙、昭和22年10月21日付梅崎から「スランプで仕事がうまく進みません。今月末、女房の予定日・・・」など私生活も記す

森村が梅崎に書いた手紙が残っている。日付けは23年7月8日、便せん3枚にびっしりと近況が書かれている。

「・・・私は今、4つの仕事をやっている様なもので、病院の経営者、院長、これに研究室の技術家、そして、どうしても小説というものから離れられない。ぼつぼつ駄文を書いてみたり、雑誌を読んだりしています。と云えば、先日はお恥ずかしい物

を持って行ってしまったと思っています。この後、100枚余りのもの1つ書き上げたのですが、気に入らなかったのも、又書き直しています」

森村はこれまで梅崎に自分の作品を見てもらっていた。しかし、添削した原稿や手紙に作品についての批評などは見当たらない。おそらく上京したおりに直接意見を聞いていたのだろう。

文面は文学の話から一転して戦後の混乱期を象徴する出来事を書く。

「5月には首を切った(解雇)人間に密告されて・・・ある新聞には・・・ひどい事を書かれ、1週間程も何彼と調べられました。実に厭な目でした。・・・身柄預かりの儘なので旅行することも出来ません。そしたら先日、誰か私の名で悪事を働いた奴がいるらしく、今度は罪人の・・・調べられる刑事室で尋問され、どうやら、この方は私に全然思い当たらないのですが、事件の内容を言ってくれないので、未だに気持ちの悪い事です。復員してやっと1年、次々といろいろな事件で、鍛えられてゆく様です。・・・」

最後に精神科医として梅崎の文章に一抹の不安を感じたのだろうか。梅崎に注文をつけている。

「・・・何か人間を肯定する方向にこれからは進むべきでないかとも思います。遙か彼方に一点の火を待ちたい気がしてきます。現実社会で暫くいためられた、私の弱音かもしれないのですが。・・・」

この手紙は下書きではなさそうだ。ではなぜ投函しなかったのか。切手を貼って出す直前に身柄預かりが解かれ、上京したのではなかろうか。

梅崎からの最後の手紙は消印がはっきりしない。追伸に「B島風物誌が発刊になりましたので、近日中に送ります」とある。本は昭和23年12月20日、河出書房から出版されており、手紙を出したのは12月初めころだと思われる。仕事の進み具合を説明したあと、森村からの講演依頼を断っている。

「・・・講演の件についても、僕は人の前で話せる柄でなく、この間、始めてある演壇に立ち、15分ほどシドロモドロにしゃべり、いっぺんでこりました。もう演壇に立つのは止そうと決心した位です。

この間から3度、松沢病院をたづねて広瀬医師に案内してもらいました。第1回は小生、椎名麟三、埴谷雄高、第2回は演芸大会の日、第三回は小生、福田恒存、赤岩栄です。いろいろ参考になることあり、また、改造新年号の小説に、その体験を使いました。すっかり、分裂症其他の通となりました。昨日まで仕事に追われていましたが、今日から少しラクになりました。年末までは書くのは止めて、読むことばかりで過ごそうと思っています」

梅崎は1946年(昭和21)9月に発表した「桜島」が注目を集め、翌年から出版が相次ぎ、森村との手紙にやりとりは売れっ子になり、注目を浴びる様になった時期に当たる。

コラム 病院周辺の交通取り締まり

私は兵庫医科大学で非常勤講師をしている。授業で、私用で、年に10回ほど大学に行く。そのうち何回かは、甲子園警察署員による大学病院周辺での駐車違反や一旦停止違反の取り締まり現場と遭遇する。

警視庁のホームページには次のように書いてある。

『交通事故を防止し、安全で快適な交通社会をつくるのが交通警察の任務です。交通死亡事故はもとより、交通事故そのものを減少させることを目標に、東京の道路交通を様々な角度から守っています。交通警察官は都民の身近なところに立ち、交通指導・取り締まりを中心に交通ルール・マナーの重要性をドライバーを含め、広く都民に指導するなど、交通安全教育にも力を注いでいます』

大学病院周辺での取り締まりも、交通ルール・マナーを指導して事故そのものを減少させる、ためだと理解できる。同病院は963床あり、2019年の統計では一日当たり入院840人、外来は2千人を超す。年間手術は1万1千100件ほどだ。家族が車で送迎するケースもあり、交通量は多い。その中でも身内が手術をする、

ケガをした、急病で運ばれた人たちの関係者は、極端な非日常となる。

普段は冷静に物事に対処できる人間でも、一旦停止を怠ったり、一方通行を逆走したりするなど、ミスをするケースもある。また駐車場に入れる時間がなくて駐車禁止場所に停めてしまう、などなど。「こんな時は運転をしない。タクシーで、公共交通機関で」と指導するのだろう。正論だが・・・

全ての病院に来る全ての運転者が非日常ではないが、身内の疾病に動転する心を押し量り、違反をしてからの取り締まりではなく、違反をする前の指導にしていきたい。きっとその人たちはこれまで以上の安全運転を心がけるだろう。

◇ザールランドへ出発する前

森村は教職員の海外出張や留学を積極的に推進したことはすでに触れたが、自身も海外視察を頻繁に行っていた。記録に残っている最初は、1974年(昭和49)5月15日から23日までアメリカ・スポーケン市訪問だった。西宮市との都市提携協会長として同市の視察を行い、さらに大学と病院の研究調査が目的だった。翌年の6月28日から7月12日にかけてシンガポールとインドネシアに出かけ、各国の医科大学と医療事情の視察調査、1978年(昭和53)6月8日から7月5日までフランスで開かれた世界総長・学長会議に出席した後、アルジェリア、イギリス、イランなどの医療施設を視察した。

1979年(昭和54)は、海外出張が3回計画されていた。2月6日から9日までサイパンの医療施設と研究所の視察、8月1日から14日まで中米コスタリカなどの医療施設を訪ねた。コスタリカには三女三樹子も同行した。

「いつもは亭主関白な父が、日本を出た途端、レディファーストの紳士になって、ビックリした。無理やりディスコに引っ張り出した時は、一緒に踊ってくれた。盆踊り風、オジンの不細工なダンスだっ

たけれど・・・。帰路のロスでは、私のショッピングにも付き合ってくれたし、前年芦屋からの親善使節としてホームステイしたファミリーが、安物のピザレストランへ招待してくれた時も、いやな顔ひとつせずに付いて来てくれた。この旅行が、私の人生の中で父と最も長い時間を共に過ごした出来事です」

そして10月10日からの西ドイツ行きは、ザールランド大学医学部との姉妹提携に向けて最後の詰めをするためだった。

出発前の森村が、神戸一中の同窓生で建設事務所社長・西林豊に話している。

「医大開設の事業を繰り上げたために学生のための施設が、止む無く後回しになってしまった。基礎的な病院、研究のための施設は一応終わった。次は学生のための施設や」

そして、帰ったらああしよう、こうしよう、と楽しそうにプランを鼻にかかった声で続けた、と言う。

森村には気になることがあった。ドイツへ出発する前に検査したレントゲンには異常は無かったが、念のため自分で採った心電図に極わずかな乱れを見つけた。他の誰も気が付かなかった。まあ、大したことも無いのだろう、と自分自身を納得させた。

真喜子は森村が自宅を出発する10月10日朝、見るから疲れている様子だったことを鮮明に覚えている。



グラビア5

図13 ドイツへ出発するその日
(芦屋の自宅門の前で、昭和54年10月10日)

「車に乗る時、しんどそうにしていた。いつもは右側の窓から見送る私達を見てニコリするのに、じっと誰も居ない左側を向いたままだった。大丈夫かなと思った。そしてもっと嫌な予感がしたのは、母が父愛用のパジャマをスーツケースに入れ忘れたことでした」

森村は1976年(昭和51)、高血圧で入院した事があった。その後、1年間は海外出張などハードな行事を自粛していた。本人も周りも全快したと思った。しかし、第三高校の後輩で大学施設部長の小泉五郎は森村のドイツ行きを知って不安になった。

「行くのを止めてください、と理事長室で直談判した。先生は“けじめやから行く”と自信なさそうな表情を浮かべた。こんな元気がない先生は初めてだった。そしたら15か16日の真夜中、事務局長の豊永実から電話が掛かってきた。オドオドした調子で“先生が倒れた、濡れた体、マッサージ室”など、何を言っているのかさっぱり分からなかったが、倒れたことは確かだ。やっぱり・・・意外と冷静に受け止めた。しばらくして、口惜しさと残念な思いがこみ上げてきた。泣いた」

◇ザールランド大学

ザールランド大学医学部との姉妹提携の橋渡し役を担った生駒文彦は、1954年(昭和29)名古屋大学医学部卒、大阪大学医学部助手だった1960年(昭和35)から2年間ザールランド大学に留学、教授アルケンの助手となった。その後、大阪大学医学部助教授を経て1973年(昭和48)1月兵庫医科大学泌尿器科学教授に着任した。生駒は森村の指示を受け泌尿器科学会が海外で開催される度にザールランド大学を訪問、姉妹提携への根回しを行い、1979年(昭和54)6月23日から7月8日の滞在中に交渉を本格化させた。生駒の6年間に及ぶ努力が実った。10月11日、森村は西ドイツ・ザールブリュッケン市で開かれる第20回南西ドイツ泌尿器科学会に出席、そのあとザールランド大学医学部で姉妹提携に合意した。



グラビア6
図14 ザールランド大学医学部全景



グラビア7
図15 晩餐会でタキシード姿

◇運命の夕方

学会は13日に終わったがその間、祝賀会や昼食会、観光旅行が組み込まれていた。そして14日夜8時からホテル「City Park」で、森村ら外国人招待客の夕食会が予定されていた。森村は観光から帰って1時間ほどベッドで横になり、生駒の恩師・アルケンらに勧められて地下の温水プールで遊んでから夕食会に出席することになった。地下はプールのほかシャワー室、サウナ室、紫外線浴室、マッサージ室も備えた会員制のスイミングクラブだった。森村は水泳が好きだ。借りた水着に着替え、シャワーを浴びてすぐにプールに飛び込んだのは午後6時を少し回っていた。生駒が少し遅れてプールに入ったところ森村の咳が、密閉された空間に響き始めた。呼吸困難になっている。

生駒は受付に状況を説明、酸素ボンベを持ってくるよう頼んだ。だが、なかなか届かない再び受け付けに走った。

「酸素がホテルに無いので近くのホテルなどに問い合わせている」

「では、すぐに救急車を呼んでください」

“森村先生が倒れてから20分ほどなる。それなのに「問い合わせている」だと。何を悠長に構えている”

生駒は怒りを必死に抑え、フロントの係員に救急車と酸素ボンベの手配を再度指示した。

生駒と現場にいたソ連の医師ダレンコフとザールランド大学のハリーが心臓マッサージと人工呼吸を続けた。幸運にもダレンコフは、元水泳選手で肺活量が大きく、気管支痙攣の状態でも口・口人工呼吸が可能だった。やがて森村は自力呼吸が出来るようになり、顔色も良くなったところ救急車が到着した。乗務員2人が担架を持ってマッサージ室にやってきた。

「大学病院内科棟の救急治療室に連れて行ってください」

ホテル「City Park」から病院まで約2km、5分ほどの距離、救急車内ではマスクで酸素が与えられ、自然呼吸もしていたが、内科棟の入り口に着いたところ再び呼吸停止、Pulsも振れなくなった。

これが第1回の発作である。

救急治療室の医師が心臓マッサージをしながらエレベーターで3階にある治療室に運び込んだ。この間2、3分。

着替えを済ませた生駒が、ホテルの車で大学病院内科棟に到着したのは救急車から遅れて10分後だった。守衛に理由を説明して病棟内に入ろうとしたが、身分証がないため立ち入りを拒否された。

“規則規則、融通の利かないドイツ人め”

生駒は毒づきながら守衛室から大学病院長・チークラーに電話を掛けた。

「森村先生が倒れた。私が内科棟に入ることを阻止された。至急来て欲しい」

5分ほど待ち、チークラーと一緒に3階のIntensiv(救急治療室)に入った。入り口からすぐ左の部屋で圧縮空気を使った心臓マッサージなどの蘇生処置が進行中だった。約20分後、自力呼吸

が始まった。森村が治療室に入ってから約1時間経った7時30分ころ循環器系も落ち着きを取り戻していた。それでも意識は戻らなかった。

生駒が治療記録を調べると次のことが分かった。

救急治療室で心臓マッサージが始まったのは午後6時30分、逆算するとAnoxia(無酸素状態)はホテルのマッサージ室と救急車から治療室までの10分位だった。

森村を治療する責任者は、偶然にも生駒が19年前に留学していたころの友人でテニス仲間の教授Doenecke(デネッケ)だった。生駒にとって彼の存在は暗黒にさす一条の光明であり、神の助けでもあった。デネッケの治療にも熱が入る。

ドイツ側検査所見によると第1回発作時には、心筋梗塞を疑うものもなくCTでも出血は見られなかった。ところが第2回発作後は、2次的と考えられる後壁梗塞と脳室内出血が見られ、中枢神経症状は悪化し、完全な中枢性循環調節障害と診断された。その後、血圧低下や気管痙攣等が見られたが、急変も無く10月24日ごろから頭部、眼瞼と下肢が動くようになり、頭部の疼痛感覚も出現するようになった。30日には気管の分泌物が多くなったのと挿管チューブによる圧迫壊死の恐れをなくすため気管支切開を行った。

ドイツに同行した生駒は『兵庫医科大学広報』1980年(昭和55)1月の特別号に次のように書いている。

「多くの方の努力で先生を日本にお連れ出来たことに対して感謝の念で一杯です。それでも西ドイツの大学との姉妹提携の話などしなければ良かったのではないか、あるいは森村先生ではなく他の人に行ってもらえれば良かったのではないか、プールに行かなければ良かったなど後悔のことばかりです」

小康状態が続いた11月5日夕、内科の主任教授Bette(ベッテ)の部屋に生駒とデネッケ、アルケンが集まって相談、4人は日本への移送が可能であ

ると判断した。デネッケは、すでにIntensive(集中治療)状態での受け入れが可能であるとルフトハンザ航空やドイツ赤十字から移送受け入れの確約を取り付けていた。だが、生駒は日本航空に乗せなかった。JALフランフルト支店に電話をした。

「14日フランクフルト発、アンカレッジ経由の北回り欧州線成田便なら準備が出来る」

嬉しい返事だった。ところが翌11月6日、一時的だったが森村に気管支痙攣と血圧低下が起こった。

森村の血圧、呼吸などが再び一般状態に落ち着いたのは、デネッケの治療が始まって1時間後だった。それから安定した毎日が続いた。

◇森村移送作戦

森村の移送作戦が始まった。11月14日朝9時、森村を乗せた救急車にデネッケと本学から9日に派遣された麻酔科学教授石田博厚が同乗、家族と生駒らはマイクロバスで続き、約2時間後フランクフルト空港に駐機中のJAL434便、ボーイング747-200に横付けした。機内の左側前方から2つ目のドア[L2]付近の座席3列を取り払ってストレッチャーを設置、その周りをカーテンで囲った仮設ICUが設けられていた。



図16 フランクフルト空港に到着した救急車

同社は客の依頼があれば、一部機内仕様を変更してストレッチャーを設置することは、現在でもたまにある、という。

飛行中、デネッケと石田、さらに10日西ドイツ

に到着した救命救急センター講師石田詔治、看護婦長場康子、看護主任原岡清子が不眠不休で治療、看護に当たり、15日午後7時大阪国際空港に着陸、9時30分過ぎ本学病院に到着した。

ザールランド大学病院内科棟—救急車—フランクフルト—（飛行時間1時間5分）—ハンブルグ—（8時間40分）—アンカレジ—（7時間30分）—東京・成田—（1時間10分）—大阪・伊丹—救急車—大学病院、約27時間に及ぶIntensive移送が無事終了した。

森村逝く

森村は1979年(昭和54)11月15日夜帰国、午後9時40分本学病院に入院した。治療は森村が最も信頼していた内科学第1講座教授依藤進を中心に編成した医療チームが担当した。懸命の治療、看護で入院当初認められた気管切開部と尿路の炎症も軽快したが、11月19日ごろから発熱が再発、上昇し、血圧の低下傾向、ひん脈を来すようになり、23日午後10時ごろから心室細動が始まり、11月24日午前2時24分に意識が戻ることなく永眠した。63歳だった。

病理学第1講座教授森芳茂は解剖所見で次のように記載している。

「御遺体は当日午前10時より臨床病理学と病院病理学教室により剖検させていただいた。外表所見では全身、特に上半身の強度のうっ血水腫が認められた。内部所見で最も著明な変化は、動脈硬化症だった。大動脈は全長に渉り強度の粥状硬化症を示すと共に大動脈弁、僧帽弁にもアテローム斑が見られた。心冠状動脈は両側共アテローム硬化による内腔の狭窄が見られ、特に右冠状動脈は石炭化を伴い、完全閉塞に近い部が存在し、その領域の左心後壁には繊維化を示す心筋梗塞症の瘢痕が形成されていた。脳動脈にも硬化が見られたが、内腔の閉塞を来す程のものではなかった。大脳は著しく萎縮し、剖面で見ますと皮質萎縮が全般的に見られ、典型的な無酸素血症性脳症の状態だった。脳室内には出血は見られなかったが、

側脳室壁に色素沈着の見られる部が見られ、CTで見られた脳室内出血の出血部と一致しました。両肺は強度の水腫状態を示しましたが、これは永眠前に行われた蘇生術によるものと考えられました。両肺動脈枝には肉眼的に血栓症あるいは塞栓症は認めなかった。肝臓、脾臓および腎臓は著しく腫大していましたが、この所見は外表に見られたうっ血水腫と共に右心不全によるうっ血の結果と考えられる」

以上の剖検所見は、いずれも今回の発作に引き続いて起こった2次的病変が多く、以前から存在していたと考えられる病変は、動脈硬化症と左室後壁の古い心筋梗塞症のみだった。さらに続ける。

「今回の発作については、臨床的には肺塞栓症が最も疑われているが、40日間の経過後のため確認できなかった。検査所見から心筋梗塞症は否定され、剖検所見からもその所見はなかったが、機能的に心筋に乏血性変化を起こしたことも全く否定し去ることは出来ない。ドイツ側は臨床所見上、大脳に何らかの変化が初発したことを除去し得ていないが、剖検所見からは、脳所見は全て2次的で、脳出血、脳梗塞は除外できると考える。現在までに得られた病理学的所見からは、肺塞栓症あるいは、梗塞症に至らない程度の心臓の虚血性発作のいずれかが最も可能性が強いと考えられるが、発生後長期間を経ているため、いずれも推測の域を出られません」

この伝記「兵庫医科大学創設 森村茂樹 奉仕と、愛と、知と」を書くにあたり、カルテを調べてもらった。18日の検査では肺に大きな欠陥がなく、小さなものだけだった。一方、入院時には心電図に異常を認めているが、死ぬ直前に不整脈が少し出ていたものの正常に戻っていた。病理所見の記述がないため断定はできないが、心筋梗塞の疑いも捨て切れなかった。父真澄も心筋梗塞で亡くなっており、遺伝とも言えそうだが、大学を創るまでの2年間の心的ストレスが最大の要因であるようだ。付け加えるとすればタバコの吸いすぎのことだった。

森村茂樹の偉業をたたえる

第2代理事長に就任した古武彌正が、大学広報特別号に追悼文を寄せている。大学創設前から苦楽を共にした古武にとって森村は、大隈重信や福沢諭吉と同じ魂を持った人間である。だから“兵庫医科大学は永遠にこの人を見よ”と結んだ。少し長い全文を掲載する。

「昭和45年という年は、わが国で戦後はじめて、私立医科大学が認可せられた年であります。私は、その頃、前後八か月にわたって、文部省の大学設置審議会や私立大学審議会の委員をしていたので医大認可についてのやかましいやり取りについて身をもって体験してきました。私立医科大の2、3のものについては直接審査にたずさわっておりました。

森村先生は、この機をつかまれまして、新武庫川病院を足場とせられ、医大創設に立ち上がられたのです。勿論、こういうことは全くの未経験の人ではありましたが、多くの人々が一生懸命努力せられ森村先生のこの決意をお助けになりました。私は森村先生のお許しを得て、この大学創立にあたり、兵庫医科大は、社会のために、社会によって建てられ、人間への愛、社会への奉仕、社会へのあこがれを基礎として発展するだろうと書いたことがあります。

創設期八か年の森村先生の御努力、御苦心は口ではとても表現出来ません。大きな一号館それにならんで数々の建物、その中で働く1800人に及ぶ人々、一生懸命に勉強している700人に余る学生、これだけのものを引っぱって行かれた先生の底力に先ず私は感服しています。いろいろのことが起こっても全て、清濁併せ呑んで行かれたその大きさがこの創設期果実豊かなものにしたと思います。これは誰にでも出来ることではありません。早稲田をつくった大隈先生、慶応をつくった福沢先生。森村先生はこの2人の偉人と共通したあるものをもっておられ、いわば創設の魂を燃やされた人だと思います。まことに森村先生は兵庫医科大学史の第1章をかざるにふさわしい人格の持ち主でした。兵庫医科大学は永遠に“この人を見よ”と云いつづけなければなりません」

安史は森村が帰国してから亡くなるまでの心境

を明かした。

「私は親父に似て冷たい人間です。植物状態で帰ってきた時に、もうダメだと思っていた。それでも息を引き取った時は、悲しかった。不安で、頼りなく、戸惑いもあった」

◇大学葬

森村茂樹の兵庫医科大学葬は、夜来の雨も止み小春日和となった。葬儀委員長に古武彌正がなり、1979年(昭和54)12月20日午後1時30分から第2グラウンドにテントを張った仮設式場で営まれ、学長事務取扱伴忠康が告別の辞を捧げ、3,500人を超す会葬者が別れを惜しんだ。



グラビア 8

図 17 大学葬 (昭和 54 年 12 月 20 日)



グラビア 9

図 18 大学葬は第2グラウンドにテントを張って営まれた

弔辞は文部大臣谷垣専一(代読・衆議院議員早川崇)日本私立医科大学協会会長高橋末雄(代読・関西医科大学理事長岡宗夫)日本私立大学連盟会長村井資長(代読・順天堂大学長懸田克躬)日本医師会長

武見太郎(代読・兵庫県医師会副会長藤末雄)兵庫県知事坂井時忠、西宮市長奥五一、ザールランド大学名誉博士アルケン(代読・生駒文彦)、学生代表尾上清文、東京大学医学部同期生代表吉田久が、悲しみに耐えながら読み上げた。

献花をした主な人と団体を列挙する。一般では友人代表として参議院議員中西一郎がトップを切り、京都、大阪、神戸、大阪市立と京都府立、奈良県立、大阪、関西、川崎、聖マリアンナ、埼玉、金沢、杏林、自治の各医科大学、近畿・医学部、関西学院、武庫川女子の各大学代表者、兵庫県医師会長、兵庫県病院協会会長、日本精神病院協会会長、兵庫県精神病院協会会長、京都府知事林田由紀夫、宝塚市長友金信、芦屋市長松永精一郎、日本国際医療団、医療金融公庫、住友銀行、鹿島建設の代表、神戸一中(神戸高校)同窓会代表、三高(京都大学)同窓会代表、東京大学鉄門会代表、本学父兄懇談会長井上正三、学生会代表平省三、卒業生代表横山英世、甲山福祉センター理事長吉富長輔らが続いた。

披露された弔電は47通だった。厚生大臣野呂恭一、文部省管理局長三角哲生、国会議員、各大学の理事長、学長、各府県の医師会長、近隣市長、各財団、公庫、協会、総裁、銀行・頭取、会社社長ら。その他、学会、財界、友人から960通も寄せられた。また、哲学者梅原猛や阪神前監督吉田義男、阪急監督梶本隆夫らが顔を見せるなど森村の交友の広さを物語っている。

大学葬は2時間に及び午後3時30分に終了したが、葬儀でちょっとしたハプニングがあった。喪主を務めた安史は髄膜炎を患い退院したばかりで、発熱と頭痛がひどくなり、親族を代表してお礼を述べることができなくなった。前出の岡崎功は言う。

「あのおっとりした美佐子さんが、代わりに挨拶に立った。我々親族一同、大丈夫だろうか、最後まで話しができるのかと固唾を呑んで見守っていた。ところが美佐子さんは、落ち着いた堂々とした態度で、何回も練習したように心にしみる言葉で感謝の気持ちを伝えた。感動的だった」

森村家ではクリスチャンの美佐子の希望もあり、11

月26日に芦屋カトリック教会で密葬を済ませていた。

日本国天皇は森村茂樹を
勲三等に叙し瑞寶章を授与する
昭和五十四年十一月二十四日皇居において
璽(じ)をおさせる
昭和五十四年十一月二十四日
内閣総理大臣 大平正芳
総理府賞勳局長 小玉正任
第一九三四七一〇号



図19 勲三等瑞寶章

政府は森村に対し、1979年(昭和54)11月24日付で正五位勲三等瑞寶章を贈った。訃報が伝わった12月14日に開いた閣議で、生前、医療、教育、公益に尽瘁(じんすい)された功により特旨(とくし)をもって贈ることを決めた。位記と勲記、勲章は大学葬が始まる直前、12月20日式場で県知事坂井から遺族に伝達された。

大学創設10周年記念に森村の胸像が作成された。



グラビア10

図20 創立10周年記念に建立された胸像

◇エピローグ

余談だと簡単に片付けられない事実があります。大学設置認可が一年延びた結果、森村先生は招聘した先生と武庫川病院スタッフの給料を支払うため個人名義で借金をした。大学設置基準では土地を除く資産総額が最低九～十億円、運用財産として年間経営予算の一年分以上を現金での保有が義務付けられていた。だから届け出た資産を切り崩して給料に充当することができなかった。しかも、大学設立が微妙、だと考えた銀行は、法人として新たな融資を認めなかった。しかし、森村個人なら回収できると判断した。森村先生がこの提案に応じたのは、少なくとも十年間は大学運営に携わり、完全に精算できるとの読みがあったからだろう。だが、森村先生は自分の運命を回り損ねた。先生の借金は兄妹が令和になっても返済を続けている。残高は1億円ほどになる。

法人となる以前の借金を法人が支払う法的義務は無い。だがもし、この個人融資が無ければ、大学の設立は成らなかったか、違う形になっていただろう。森村先生がどれほど苦勞して大学を設立したか、兵庫医科大学関係者は心に留めるべきだと思う。

文中の敬称は省きました。主な資料提供は兵庫医科大学アーカイブ室。記事のベースは2014年(平成26)4月に出版した拙著「兵庫医科大学創設 森村茂樹 奉仕と、愛と、知と」(神戸新聞総合出版センター、「武庫川脳病院から80年」(財団法人仁明会仁明会病院赤い羽療園、2008年6月出版))などです。

仁明会精神医学研究・執筆規定

1. 精神医学に関する総説論文、原著論文、症例報告、原典紹介、学会記事などを掲載します。
2. 原著論文においては、編集委員会の依頼する査読者による査読を行った上で、編集委員会において掲載の可否を決定します。
3. 症例報告については、編集委員会において掲載の可否を決定します。
4. 論文題名、著者名、所属先、所属先住所、メールアドレスを日本語と英語でお付けください。
5. 300語以内の英文抄録をお付けください。
6. **Key words**(キーワード)を、日本語と英語で5-10個お付けください。
7. テキスト本文の章立てについては、「Ⅰ. はじめに」から始めて、以下の章立て番号は、「Ⅱ. ○○○」、「Ⅲ. ○○○」のように大文字のローマ数字を章立て番号としてください。
各段落内の章立ては、(第二段階)アラビア数字、(第三段階)アラビア数字片カッコ、(第四段階)小文字アルファベット片カッコ、(第五段階)小文字ローマ数字片カッコを使用してください。
 第一段階 Ⅰ. Ⅱ. Ⅲ.
 第二段階 1. 2. 3.
 第三段階 1) 2) 3)
 第四段階 a) b) c)
 第五段階 i) ii) iii) (ローマ数字：小文字)
8. 図表については、図と表とのそれぞれに通し番号を付けてください。原則として、図のタイトルと説明は図の下に、表のタイトルは表の上に配置します。
9. 文献の記載は、日本語外国語を問わず筆頭著者名のABC順に並べ、番号を付けて記載してください。また、本文中の引用個所には肩番号を付してください。
10. 文献の表記は、以下の例に従ってください。
 - 1) 雑誌の場合
著者名：表題・雑誌名 巻(号)，頁 - 頁，発行西暦年
 1) 森村安史：認知症における精神科病院の役割. 仁明会精神医学研究 10, 6-11, 2013
 2) Tolin DF, Stevens MC, Villavicencio AL, et al.: Neuronal mechanisms of decision making in hoarding disorder. Arch Gen Psychiat 69, 832-841, 2012
 - 2) 単行本の場合
著者名：書名・版数・頁 - 頁，発行所，発行地，発行西暦年
著者名：論文名・(編者名)シリーズ叢書名巻数；各巻書名・頁 - 頁，発行所，発行地，発行西暦年

- 3) 三好功峰：大脳疾患の精神医学. 中山書店, 東京, 2010
- 4) 篠崎和弘、鷓飼聡、武田雅俊：高齢者の不安神経症. 精神科ケースライブラリー-高齢者の精神障害 (風祭元、武田雅俊編集). pp253-265, 中山書店, 東京, 1998
- 5) Miyoshi K, Morimura Y: Clinical Manifestations of Neuropsychiatric Disorders. In: Neuropsychiatric Disorders (eds. Miyoshi K, Morimura Y, Maeda K). pp.3-15. Springer, 2010

11. 原稿の送付先

- 1) Email: rijicho@ohmura-hp.net
- 2) 郵送: 662-0864 兵庫県西宮市越水町 4-31
一般財団法人仁明会 精神医学研究所 仁明会精神医学研究編集委員会
電話 0798-75-1333

12. 利益相反について

利益相反について記載をお願いします。校正時に当方からお送りする利益相反申告書にご記入の上ご返送ください。利益相反がない場合には論文末尾に「なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない」とご記載ください。

13. メディカルオンライン掲載に伴う著作権について：

本誌に掲載される論文はメディカルオンラインに掲載されます。そのために、本誌はメディカルオンラインの著作権の一部である「医学文献電子配信許諾」を譲渡する必要があります。本誌の発行母体である一般財団法人仁明会に掲載論文の著作権を帰属させていただくことをご了承ください。

14. 編集委員会

武田 雅俊(編集長)、江原 嵩、大塚 恒子、武田 敏伸、前田 潔、松永 寿人、三好 功峰

令和2年3月改定

編集後記

2021年も昨年と同様にコロナ禍が続き、本年1月12日から2月28日まで二回目、4月25日から6月20日まで三回目、そして8月2日から四回目の緊急事態宣言が出され、社会経済活動は大きな制限を受けた。コロナ禍は私たちの日常生活の在り方を大きく変化させており、本号の巻頭言において森村安史理事長が生活様式の変化について触れておられる。

本号では、西園昌久先生と小島卓也先生からの玉稿を掲載することができた。西園昌久先生は、福岡大学の初代精神医学教授、同大学医学部長として医学教育全体にわたりご活躍されているわが国の精神分析の草分けである。精神科講座担当者会議を組織され、長きにわたり環太平洋精神科医会議のリーダーとして、次世代の精神科医を指導してこられた。編集子も阪大精神医学教授になりたての頃から大変お世話になっている敬愛する先生である。あれは何の研究会であったか、西園先生にご講演をお願いしたところ、「阪大精神科から赤紙が来たよ」と軽口を言われながらご快諾いただいたことを覚えている。今回のご執筆を依頼した時には複数の原稿を抱えておられていたにもかかわらず、玉稿をお寄せいただいた先生のご厚意に感謝すると共に、今なお鋭い先生のご見識に敬意を表しながら、「統合失調症治療の4条件」の玉稿を拝読させていただいた。西園先生の長い臨床経験に基づいて、1. 薬物療法・心理教育、2. 社会生活技法・生活療法、3. 自己喪失感から救出する精神療法、4. 社会的不利益の改善の重要性がまとめられており、編集子もその通りだと思った。

小島卓也先生は東京医科歯科大学のご卒業で、統合失調症の生理学的研究、なかでも眼球運動に関する数多くの業績を上げて来られた。小島先生は日本大学精神神経科学教室主任教授をお勤めになり、ご定年の後は大宮厚生病院のお世話をなさっている。日本精神神経学会や日本統合失調症学会の理事長としてご活躍の時期には編集子も多大のご指導を頂戴した。小島先生のグループの統合失調症の眼球運動研究には課題として横に寝たSの字図形が使われているが、この領域の研究者の間には、Sの字図形の由来は小島先生の恩師である島蘭先生のイニシャル(S)に由来するとのうわさがあったが、その真偽のほどはわからない。いずれにしる医科歯科大精神科における統合失調症の眼球運動研究の始まりから現時点の成果に至るまでの全体像をおまとめいただいております、本誌の読者にとっては必読の貴重な論文ではないかと思う。

さて、今回は、これまで好評をいただいた二本の連載記事が終了となる。新福尚隆先生による連載が第四回「神戸時代」で完結となる。新福先生には、お父上の新福尚武先生の長寿を超えてご活躍していただきたいと願う者であるが、わが国の精神科医としては珍しいほど国際的な活動を続けてこられた先生の貴重なご寄稿に御礼申し上げて、ひとまずの終了とする。本号で終了するもう一本の連載は、松本順司氏による「森村茂樹伝」である。おそらく本誌以外ではできない連載であったと思うが、予定していた第七回をもって終了することになった。三好功峰先生から編集子がこの仕事を引き継いだ時に、兵庫医科大学創設の偉業を成し遂げられた後、病に倒れられた森村茂樹先生の生きざまをわが国の精神科医に広く知っていただきたいとの思いがあったからであるが、この役割を無事に終了することができて安堵している。是非とも読者には目を通していただきたいが、お忙しい人には本号のグラビア写真だけでも目を通していただきたいと思っている。

このような節目の時期に本誌は大きくその体裁を変えることとなった。前号に予告していたように、本号から仁明会精神医学研究はオンライン版を基本とすることになった。昨今の世代は、以前とは異なり文献をオンラインで読むようになっており、紙媒体の雑誌よりも利用しやすい状況となっていることを考慮しての判断である。オンライン版では、文献リストからの検索にも役立つように工夫したいと思っているが、いろいろなお意見を取り入れながら改善に努めていきたいと思っている。

編集委員長 武田 雅俊

タイトル 「夕景のバオバブ並木」

撮影場所 マダガスカル共和国・モロンダバ

撮影年月 2017年8月

撮影者 森村 安史

コメント

「星の王子様」を初めて読んだときに、星を破壊してしまうほどの巨木を一度は目にしてみたいと思っていた。星の王子様によって摘み取られてしまう悪者のバオバブであるが、バオバブの木を見にいくならマダガスカルである。マダガスカルにはアイアイなど様々なキツネサルや、カメレオンなど数多くの固有種が生息する独特の島国である。多彩な自然を背景にして、物語が紡ぎ出されるのにはぴったりの風景を持っている。アンタナナリボから高速道路という悪路を延々と走りようやくバオバブの並木道に着くことができる。遠い旅である。こんな大きな木が星の王子様が住む小さな星に三本も生えてくると、確かに星は破壊されてしまいそうだ。なるほど王子様が小さいうちにこれを摘み取ってしまおうと考えたのも頷ける。怠け者の私の星はすでにバオバブの木によって破壊されてしまったのかもしれない。

仁明会精神医学研究
Jinmeikai Journal of Psychiatry

発行人：森村 安史
発行：一般財団法人 仁 明 会
発行日：2021年9月20日
編集委員会：武田 雅俊（編集委員長）
江原 嵩、大塚 恒子
武田 敏伸、前田 潔
松永 寿人、三好 功峰
（五十音順）
印刷：兵田印刷工芸株式会社

目次 仁明会精神医学研究 第19巻 (1) 2021年9月

■ 巻頭言	一般財団法人仁明会 理事長 森村安史 …… 1
■ 特別寄稿	
■ 統合失調症治療の4条件—多職種協働への期待	福岡大学 名誉教授 西園昌久 …… 2
■ 統合失調症とは何か—眼球運動の解析から—	医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院 小島卓也 …… 8
■ 思い出すままに (4) —神戸大学時代 (1994年6月—2005年3月)	神戸大学医学部、ブッククリニック 新福尚隆 …… 17
■ 総説	
■ アルツハイマー病に関連するタウ病変のプリオン様伝達について	一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 三好功峰 …… 36
■ 中枢神経系および全身性の疾患における大脳白質病変の臨床的意義。 Ⅲ. 大脳白質病変を呈する中枢神経系の感染症などについて	医療法人桂信会 羽原病院、一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 江原嵩 他 …… 49
■ アルツハイマー病に対するモノクロナル抗体治療薬の開発	一般財団法人仁明会 精神衛生研究所、大阪河崎リハビリテーション大学 武田雅俊 …… 61
■ 症例報告	
■ 摂食制限型神経性やせ症の体重回復に茯苓飲が有効であった3症例について	大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座 精神医学分野 田上真次 他 …… 75
■ 原典紹介	
■ ストリンドベルク (August Strindberg) 自伝 —精神病理学的人格分析— その3 アルフレッド ストルヒ (Alfred Storch)	仁明会クリニック 武田敏伸 他 …… 81
■ 研究報告	
■ 看護が行う臨床推論を精神科看護に活かす ～病的体験から独善的で拒絶の強い統合失調症患者の看護介入を通して～	一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 大塚恒子 …… 101
■ 連載	
■ 森村茂樹伝 第7回 武庫川脳病院から兵庫医科大学 大学あれこれ	作家 兵庫医科大学非常勤講師 松本順司 …… 108
■ 仁明会精神医学研究・執筆規定	127
■ 編集後記	129

